

## 明 細 書

### ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤

#### 技術分野

[0001] 本発明は、ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤に関する。

#### 背景技術

[0002] 近年、高度な化学療法等による免疫機能の低下した患者や高齢者が増加しているため、日和見感染の対策は益々重要性を増してきている。異なる弱毒菌による日和見感染が次々と起こっている事実が示すように、患者の抵抗力が低下するような基礎疾患がある限り感染症の問題は後を絶たない。従って、近い将来確実に訪れる高齢化社会においては、耐性菌の問題を含めた新たな感染症対策が重要な課題の一つとなることが見込まれている。

抗真菌剤の分野では、従来、例えば深在性の真菌症の治療にはポリエン系のアムホテリシンBやアゾール系のフルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等が開発されてきた。すでに上市されている既存薬には類似したメカニズムの薬剤が多く、現在ではアゾール耐性菌等の出現が問題となっている。

近年、新規メカニズムの1, 3- $\beta$ -グルカン合成酵素阻害剤として天然物由来の環状ヘキサペプチド型のカスポファンジンやミカファンジン等が開発されてきているが、これらの薬剤には注射剤しかないことから、抗真菌剤としてはまだ充分ではない。

このように既存の抗真菌剤では充分とはいえない状況にあり、新規なメカニズムに基づく安全性の高い薬剤の開発が切望されている。

かかる新規なメカニズムに基づく抗真菌剤に関する先行技術として、特許文献1がある。特許文献1には、GPI(glycosylphosphatidylinositol)アンカー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害することで細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示すヘテロ環化合物が記載されている。しかしながら、特許文献1に開示されている化合物群は2-ベンジルピリジンを共通構造として有しており、本発明に係る化合物とは構造上明

らかに異なっている。さらに、特許文献1に開示されている化合物群はin vitroにおいて活性を示すものの、体内で容易に代謝を受ける等の問題点を抱えている。

ところで、本発明に係るヘテロ環化合物(I)に構造上最も近似する先行技術として、特許文献2ないし8がある。特許文献2には、農薬とくに殺虫剤、ダニ駆除剤または線虫撲滅剤としての効果を有するN-(4-ピリジル)カルボキサミド誘導体が記載されており、特許文献3ないし6には、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害作用を有する2-アリールオキシニコチンアミド誘導体が記載されており、特許文献7には、カンナビノイド受容体調節作用を有する6-(アリールアミノ)ニコチンアミド誘導体が記載されており、特許文献8には、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害作用を有する6-(アリールオキシ)ニコチンアミド誘導体が記載されている。しかしながら、特許文献2ないし8には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献2ないし8に開示された化合物の、ヒト真菌症において一般的な菌種であるカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス等に対する抗真菌作用および抗マラリア作用は一切開示されていない。

特許文献1:国際公開第02/04626号パンフレット

特許文献2:米国特許第5852042号明細書

特許文献3:欧州特許出願公開第1229034号明細書

特許文献4:国際公開第02/060875号パンフレット

特許文献5:国際公開第02/060896号パンフレット

特許文献6:国際公開第03/068232号パンフレット

特許文献7:国際公開第2004/029027号パンフレット

特許文献8:国際公開第2004/000813号パンフレット

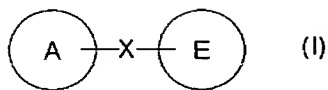
## 発明の開示

[0003] 本発明の目的は、1)従来の抗真菌剤にはない優れた抗真菌作用を有し、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤を提供すること、および2)優れた抗マラリア剤を提供することにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記式(I)



[0004] [化1]

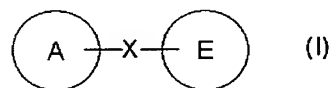


[0005] で表される、リンカーXを介してヘテロ環式基Aおよびヘテロ環式基またはフェニル基Eが結合していることを化学構造上の特徴とする新規なヘテロ環含有化合物を合成することに成功し、これらの化合物が優れた抗真菌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

[1]:式

[0006] [化2]



[0007] [式中、Aは、少なくとも1つの窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基を意味する；  
Xは、式 $\text{NH}-\text{C}(-\text{Y})-(\text{CH}_2)_n$ で表される基、式 $\text{C}(=\text{Y})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n$ で表される基、式 $\text{C}(=\text{Z})-(\text{CH}_2)_n$ で表される基、式 $\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n$ で表される基、式 $\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n$ で表される基または式 $\text{Z}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n$ で表される基を意味する；

Yは、酸素原子、硫黄原子または $\text{NR}^Y$ (ここで $\text{R}^Y$ は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基またはシアノ基を意味する。)を意味する；

Zは、酸素原子または硫黄原子を意味する；

nは、0ないし3の整数を意味する；

Eは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、Aは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する；

[置換基群a-1]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモ

イル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキ  
 ル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基  
 、 $C_{3-8}$  シクロアルキリデン $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員  
 ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキ  
 ニルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  
 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキ  
 シ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{2-6}$  アルケニルチオ基、 $C_{2-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-8}$  シ  
 クロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルチオ基  
 、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ  
 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、  
 モノ $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ $C_{3-8}$  シクロアル  
 キル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ5～10  
 員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N $C_{2-6}$  アルケニル-N  
 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N $C_{2-6}$  アルキニル-N $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N $C_{3-8}$  シク  
 ロアルキル-N $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N $C_{6-10}$  アリール-N $C_{1-6}$  アルキルアミノ基  
 、N $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル-N $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N $C_{6-10}$  アリール  
 $C_{1-6}$  アルキル-N $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N-5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル-N $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$   
 $C_{6-10}$  アルキルスルホニル基、式 $-C(=N-R^{a1})R^{a2}$ で表される基(式中、 $R^{a1}$ は、水酸基ま  
 たは $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する； $R^{a2}$ は、 $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。)、 $C_{6-10}$  アリ  
 ールオキシ $C_{1-6}$  アルキル基および5～10員ヘテロ環オキシ $C_{1-6}$  アルキル基；

[置換基群a-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$   
 アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  ア  
 リール $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$   
 アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリ  
 ールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ  
 基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{2-6}$  アルケニルチオ

基、 $C_{2-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ-5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{2-6}$  アルケニル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{2-6}$  アルキニル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{3-8}$  シクロアルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{6-10}$  アリール-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N-5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ $C_{1-6}$  アルキル基および5～10員ヘテロ環オキシ $C_{1-6}$  アルキル基；

ただし、置換基群a-2に記載の各基は、以下の置換基群bから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群b]

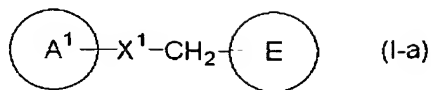
ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5～10員ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ基またはアミノスルホニル基を1個有していてもよいモノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよいN- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗真菌剤；

[2]:Xが、式-NH-C(=Y)-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基(式中、Yは、前記定義と同意義を意味する。)である[1]記載の抗真菌剤；

[3]:式

[0008] [化3]



[0009] [式中、 $A^1$ は、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基を意味する；

$X^1$ は、式 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{Y}^1)-$ で表される基または式 $-\text{C}(=\text{Y}^1)-\text{NH}-$ で表される基を意味する；

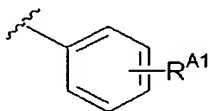
$Y^1$ は、酸素原子、硫黄原子または $\text{NR}^{\text{Y}^1}$ （ここで $\text{R}^{\text{Y}^1}$ は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する；

$E$ は、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、 $A^1$ は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、 $E$ は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。]で表される化合物

[ただし、(1) $E$ が、式

[0010] [化4]

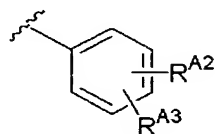


[0011] (式中、 $R^{\text{A}1}$ は、ハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。)で表される基である化合物

、

(2) $E$ が、式

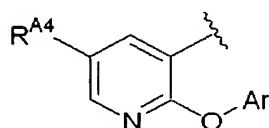
[0012] [化5]



[0013] (式中、 $R^{A2}$ は、ハロゲン原子またはメキシ基を意味する; $R^{A3}$ は、カルボキシル基を有する $C_{1-6}$ アルキル基、カルボキシル基を有する $C_{3-8}$ シクロアルキル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。)で表される基である化合物、

(3)  $A^1$ が、式

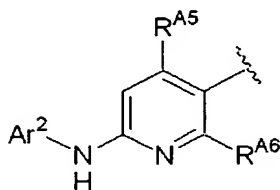
[0014] [化6]



[0015] (式中、 $R^{A4}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する; $Ar$ は、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)であり、かつ $X^1$ が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基である化合物、

(4)  $A^1$ が、式

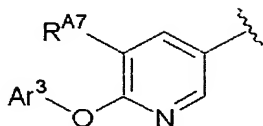
[0016] [化7]



[0017] (式中、 $R^{A5}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基またはトリフルオロメチル基を意味する; $R^{A6}$ は、水素原子またはトリフルオロメチル基を意味する; $Ar^2$ は、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)であり、かつ $X^1$ が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基である化合物および

(5)  $A^1$ が、式

[0018] [化8]



[0019] (式中、 $R^{A7}$ は、水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する; $Ar^3$ は、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)であり、かつ $X^1$ が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基または式 $-NH-C(=O)-$ で表される基である化合物を除く。)もしくはその塩またはそれらの水和物;

[4]: $A^1$ が、3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[5]: $A^1$ が、3-ピリジル基(ただし、 $A^1$ は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[置換基群c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5-10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基、5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ-5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基および式 $-C(=N-OH)R^{A2}$ で表される基(式中、 $R^{A2}$ は、前記定義と同意義を意味する。);

## [置換基群c-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基およびモノ-5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基；

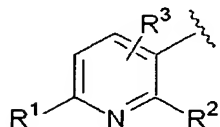
ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

## [置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ基またはアミノスルホニル基を1個有していてもよいモノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいN- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、シアノ基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロ環式基および $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基

[6]:A<sup>1</sup>が、式

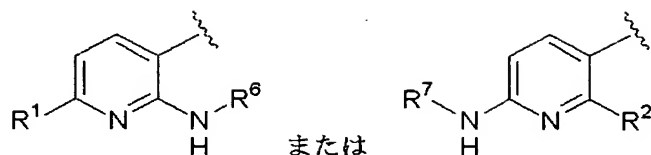
[0020] [化9]



[0021] [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ同一または異なって、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を意味する。]で表される基である[3]記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物；

[7]:A<sup>1</sup>が、式

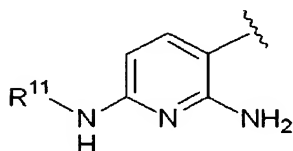
[0022] [化10]



[0023] [式中、 $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ前記定義と同意義を意味する; $R^6$ および $R^7$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または式 $-CHR^8-(CH_2)_{n1}-R^9$ で表される基(式中、 $R^8$ は、水素原子、カルボキシル基または $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基を意味する; $R^9$ は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、テトラヒドロフリル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、前記置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基、アミノ基を1個有していてもよいモノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基またはアミノ基を1個有していてもよいN- $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する; $n1$ は、0ないし3の整数を意味する。)を意味する。]で表される基である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[8]: $A^1$ が、式

[0024] [化11]

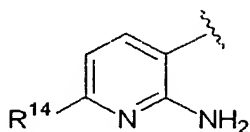


[0025] (式中、 $R^{11}$ は、水素原子または式 $-CHR^{12}-(CH_2)_{n2}-R^{13}$ で表される基(式中、 $R^{12}$ は、水素原子またはカルボキシル基を意味する; $R^{13}$ は、カルボキシル基または前記置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基を意味する; $n2$ は、0ないし3の整数を意味する。)を意味する。)で表される基である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[9]: $A^1$ が、式



[0026] [化12]



[0027] (式中、R<sup>14</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[10]:A<sup>1</sup>が、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基(ただし、A<sup>1</sup>は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[11]:A<sup>1</sup>が、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[12]:A<sup>1</sup>が、6-キノリル基である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[13]:A<sup>1</sup>が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[14]:A<sup>1</sup>が、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[15]:A<sup>1</sup>が、ベンゾチアゾール-6-イル基である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[16]A<sup>1</sup>が、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基

、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[17]:  $A^1$ が、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[18]:  $A^1$ が、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 $A^1$ は、下記置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[置換基群c'-1]

アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基およびモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基;

[置換基群c'-2]

$C_{1-6}$ アルキル基およびモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基;

ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を1ないし3個有する;

[置換基群d']

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基

[19]: $X^1$ が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基または式 $-NH-C(=O)-$ で表される基である[3]～[18]いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[20]: $X^1$ が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基である[3]～[18]いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[21]:Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、Eは、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)である[3]～[20]いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[22]:Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、Eは、以下の置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)である[3]～[20]いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[置換基群e-1]

ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_6$  アリール基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキリデン $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_6$  アリール-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ $C_{1-6}$  アルキル基および5～10員ヘテロ環オキシ $C_{1-6}$  アルキル基;

[置換基群e-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アル

キルアミノ基、 $\text{N}-\text{C}_{6-10}$  アリール- $\text{N}-\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $\text{N}-\text{C}_{6-10}$  アリール $\text{C}_{1-6}$  アルキル- $\text{N}-\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $\text{C}_{6-10}$  アリールオキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル基および5〜10員ヘテロ環オキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル基；

ただし、置換基群e-2に記載の各基は、以下の置換基群fから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群f]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{6-10}$  アリールオキシ基、5〜10員ヘテロ環オキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホニル基、モノ- $\text{C}_{6-10}$  アリールアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基および $\text{C}_{1-6}$  アルキル基  
[23]:Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、Eは、以下の置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である[3]〜[20]いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[置換基群g-1]

$\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、フェニル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、フリル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、チエニル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、ベンゾフリル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、ベンゾチエニル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、フェノキシ基、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、フェニル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、フリル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、チエニル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、ピリジル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、フェノキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル基およびピリジルオキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル基；

[置換基群g-2]

$\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、フェニル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、フリル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、チエニル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、ベンゾフリル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、ベンゾチエニル $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、フェノキシ基、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、フェニル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、フリル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、チエニル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、ピリジル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、フェノキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル基およびピリジルオキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル基；

ただし、置換基群g-2に記載の各基は、以下の置換基群hから選ばれる置換基を1

ないし3個有する；

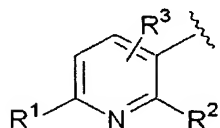
[置換基群h]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基

[24]:Eが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基、2-ピリジル基または3-ピリジル基(ただし、Eは、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である[3]〜[20]いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[25]:X<sup>1</sup>が、式-C(=O)-NH-で表される基であり、かつA<sup>1</sup>が式

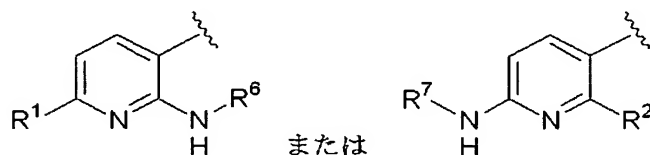
[0028] [化13]



[0029] (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。)で表される基であり、かつEが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基、2-ピリジル基または3-ピリジル基(ただし、Eは、前記置換基群g-1またはg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[26]:A<sup>1</sup>が、式

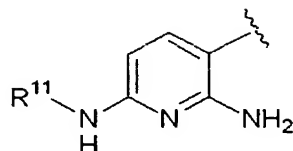
[0030] [化14]



[0031] (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。)で表される基である[25]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[27]:A<sup>1</sup>が、式

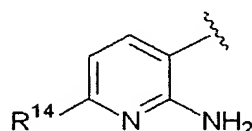
[0032] [化15]



[0033] (式中、 $R^{11}$ は、前記定義と同意義を意味する。)で表される基である[25]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[28]: $A^1$ が、式

[0034] [化16]



[0035] (式中、 $R^{14}$ は、前記定義と同意義を意味する。)で表される基である[25]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[29]: $X^1$ が、式 $-C(=O)NH$ で表される基であり、かつ $A^1$ が、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基であり、かつEが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基または2-ピリジル基(ただし、Eは、前記置換基群g-1またはg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である[3]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[30]: $A^1$ が、6-キノリル基である[29]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

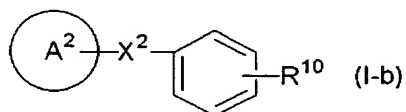
[31]: $A^1$ が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基である[29]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[32]: $A^1$ が、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基である[29]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[33]:  $A^1$ が、ベンゾチアゾール-6-イル基である[29]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[34]: 式

[0036] [化17]



[0037] [式中、 $A^2$ は、6-キノリル基、4-キナゾリニル基またはアミノ基を有していてもよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基を意味する;

$X^2$ は、式 $-O-CH_2-$ で表される基、式 $-S-CH_2-$ で表される基、式 $-C(=O)-CH_2-$ で表される基、式 $-NH-CH_2-$ で表される基または式 $-CH_2-NH-$ で表される基を意味する;

$R^{10}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[35]:  $X^2$ が、式 $-NH-CH_2-$ で表される基または式 $-CH_2-NH-$ で表される基である[34]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[36]: [3]または[34]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物;

[37]: [3]または[34]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤;

[38]: [3]または[34]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を予防または治療する方法;

[39]: 抗真菌剤の製造のための[3]または[34]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用および

[40]: [1]記載の抗真菌剤の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を予防または治療する方法

を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

[0038] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。

また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物(いわゆる代謝物)、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明の特許請求の範囲に包含される。

本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、炭素数1〜6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1〜6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基



等である。

本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub> アルケニル基」とは、二重結合を1〜2個含んでもよい炭素数2〜6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基等である。

本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub> アルキニル基」とは、三重結合を1〜2個含んでもよい炭素数2〜6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

本明細書において使用する「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基」とは、炭素数3〜8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3,

3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等である。

本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、sec-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等である。

本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端にスルホニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基」とは、前記定義「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、ヘキサンジエニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基等である。

本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基」とは、前記定義「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、ペンテニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基、ヘキセニルチオ基、ヘキサンジエニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエテニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基等である。

本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基」とは、前記定義「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、ヘキサンジイニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基等である。

本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub> アルキニルチオ基」とは、前記定義「C<sub>2-6</sub> アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基、ヘキサンジイニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基等である。

本明細書において使用する「C<sub>3-8</sub> シクロアルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等である。

本明細書において使用する「C<sub>3-8</sub> シクロアルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等である。

本明細書中において使用する「C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチル

メトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルエトキシ基、シクロペンチルエトキシ基、シクロヘキシルエトキシ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキルチオ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$  アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基、シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルエチルチオ基、シクロペンチルエチルチオ基、シクロヘキシルエチルチオ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「 $C_{3-8}$  シクロアルキリデン  $C_{1-6}$  アルキル基」とは、炭素数が3ないし8個の環状の飽和脂肪族炭化水素の任意の炭素原子と、前記定義「 $C_{1-6}$  アルキル基」が二重結合を介して結合した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピリデンメチル基、シクロブチリデンメチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロヘキシリデンメチル基、シクロプロピリデンエチル基、シクロブチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロヘキシリデンエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「 $C_{6-10}$  アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。

本明細書において使用する「 $C_{6-10}$  アリールオキシ基」とは、前記定義の「 $C_{6-10}$  アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等である。

本明細書において使用する「 $C_{6-10}$  アリールチオ基」とは、前記定義の「 $C_{6-10}$  アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基等が挙げられ、好ましくはフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基等である。

ルチオ基、2-ナフチルチオ基等である。

本明細書中において使用する「C<sub>6-10</sub> アリールC<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「フェニルC<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「C<sub>6-10</sub> アリールC<sub>1-6</sub> アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基、フェネチルオキシ基、1-ナフチルエトキシ基、2-ナフチルエトキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「フェニルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「C<sub>6-10</sub> アリールC<sub>1-6</sub> アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニル-1-プロピルチオ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、sec-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルプロピルアミノ基

、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>2-6</sub> アルケニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>2-6</sub> アルケニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、ペンテニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基、ヘキセニルアミノ基、ヘキサンジエニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>2-6</sub> アルキニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>2-6</sub> アルキニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、ヘキサンジイニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>3-8</sub> シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ

基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>6-10</sub> アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはフェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロブチルエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「モノ-C<sub>6-10</sub> アリールC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリールC<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルアミノ基、1-ナフチルメチルアミノ基、2-ナフチルメチルアミノ基、フェネチルアミノ基、1-ナフチルエチルアミノ基、2-ナフチルエチルアミノ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「ジ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピルアミノ基、N, N-ジ-isoプロピルアミノ基、N, N-ジ-n-ブチルアミノ基、N, N-ジ-isoブチルアミノ基、N, N-ジ-sec-ブチルアミノ基、N, N-ジ-tert-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-プロピル-N-メチルアミノ基、N-isoプロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-isoブチル-N-メチルアミノ基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノ基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエ



チルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「N-C<sub>2-6</sub> アルケニル-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>2-6</sub> アルケニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-エテニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-メチル-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-ペンテニル-N-メチルアミノ基、N-3-メチル-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキセニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキサンジエニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-エテニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-メチル-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-3-メチル-2-ブテニル-N-メチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「N-C<sub>2-6</sub> アルキニル-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>2-6</sub> アルキニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-エチニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-ペンチニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキシニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキサンジイニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-エチニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブチニル-N-メチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「N-C<sub>3-8</sub> シクロアルキル-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には

例えば、N-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-シクロブチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペンチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘプチル-N-メチルアミノ基、N-シクロオクチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-シクロブチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペンチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「N-C<sub>6-10</sub> アリール-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-インデニル-N-メチルアミノ基、N-アズレニル-N-メチルアミノ基、N-ヘプタレニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「N-C<sub>3-8</sub> シクロアルキル-C<sub>1-6</sub> アルキル-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル-C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-シクロプロピルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロブチルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペンチルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロプロピルエチル-N-アミノ基、N-シクロブチルエチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペンチルエチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシルエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「N-C<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>1-6</sub> アルキル-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-ベンジル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチルメチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチルメチル-N-メチルアミノ基、N-フェネチル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチルエチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチルエチル-N

ーメチルアミノ基等が挙げられる。

本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子または臭素原子である。

本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。

本明細書において使用する「5〜10員ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。芳香族の「5〜10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、フリル基(例えば2-フリル基、3-フリル基等)、チエニル基(例えば2-チエニル基、3-チエニル基等)、ピロリル基(例えば1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基等)、ピリジル基(例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等)、ピラジニル基、ピリダジニル基(例えば3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基等)、ピリミジニル基(例えば2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基等)、トリアゾリル基(例えば1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基等)、テトラゾリル基(例えば1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基等)、チアゾリル基(例えば2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基等)、ピラゾリル基(例えば3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基等)、オキサゾリル基(例えば2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基等)、イソオキサゾリル基(例えば3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基等)、イソチアゾリル基(例えば3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基等)、キノリル基(例えば5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基等)、イソキノリル基(例えば5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基等)、ナフチリジニル基(例えば[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、[1, 5]ナフチリジン-3-イル基、[1, 8]ナフチリジン-2-イル基、[1, 8]ナフチリジン-3-イル基等)、キノキサリニル基(例えば5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、7-キノキサリニル基、8-キノキサリニル基等)、シンノリニル基(例えば5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基等)

、キナゾリニル基(例えば4-キナゾリニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニル基等)、イミダゾピリジル基(例えばイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基等)、ベンゾチアゾリル基(例えばベンゾチアゾール-4-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ベンゾチアゾール-7-イル基等)、ベンゾオキサゾリル基(例えばベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-6-イル基、ベンゾオキサゾール-7-イル基等)、ベンゾイミダゾリル基(例えばベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イル基、ベンゾイミダゾール-6-イル基、ベンゾイミダゾール-7-イル基等)、インドリル基(例えばインドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル基、インドール-7-イル基等)、ピロロピリジル基(例えば1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基等)、チエノピリジル基(例えばチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等)、フロピリジル基(例えばフロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、フロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等)、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジャゾリル基(例えばベンゾ[1, 2, 5]チアジャゾール-5-イル基等)、ベンゾオキサジャゾリル基(例えばベンゾ[1, 2, 5]オキサジャゾール-5-イル基等)、ピリドピリミジニル基(例えばピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基等)、ベンゾフリル基(例えばベンゾフラン-4-イル基、ベンゾフラン-5-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ベンゾフラン-7-イル基等)、ベンゾチエニル基(例えばベンゾチオフェン-4-イル基、ベンゾチオフェン-5-イル基、ベンゾチオフェン-6-イル基、ベンゾチオフェン-7-イル基等)、ベンゾ[1, 3]ジオキソール基(例えばベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル基等)等が挙げられる。非芳香族の「5-10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「少なくとも1つの窒素原子を含む5-10員ヘテロ環式基」は、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有し、かつ少なくとも1つの窒素原子を含有する芳香族または

非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えばピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5-10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、ピリジルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、ピリジルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエチル基、テトラヒドロフリルエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「フリル $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、フリルエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「チエニル $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメチル基、チエニルエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「ベンゾフリル $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子をベンゾフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンゾフリルメチル基、ベンゾフリルエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「ベンゾチエニル $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$

「<sup>6</sup>アルキル基」中の任意の水素原子をベンゾチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンゾチエニルメチル基、ベンゾチエニルエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「5-10員ヘテロ環オキシ基」とは、前記定義の「5-10員ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基等が挙げられる。

本明細書において使用する「5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5-10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、チエニルメトキシ基、ピロリルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、トリアゾリルメトキシ基、テトラゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、ピラゾリルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメトキシ基、テトラヒドロフリルメトキシ基、フリルエトキシ基、チエニルエトキシ基、ピロリルエトキシ基、ピリジルエトキシ基、トリアゾリルエトキシ基、テトラゾリルエトキシ基、チアゾリルエトキシ基、ピラゾリルエトキシ基、オキサゾリルエトキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエトキシ基、テトラヒドロフリルエトキシ基等が挙げられる。

本明細書において使用する「フリル $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、フリルエトキシ基等が挙げられる。

本明細書において使用する「チエニル $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメトキシ基、チエニルエトキシ基等が挙げられる。

本明細書において使用する「ピリジル $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」中の任意の水素原子をピリジル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ピリジルメトキシ基、ピリジルエトキシ基等が挙げられる。

本明細書において使用する「5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5-10員ヘテロ環式

基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルチオ基、チエニルメチルチオ基、ピロリルメチルチオ基、ピリジルメチルチオ基、トリアゾリルメチルチオ基、テトラゾリルメチルチオ基、チアゾリルメチルチオ基、ピラゾリルメチルチオ基、オキサゾリルメチルチオ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメチルチオ基、テトラヒドロフリルメチルチオ基、フリルエチルチオ基、チエニルエチルチオ基、ピロリルエチルチオ基、ピリジルエチルチオ基、トリアゾリルエチルチオ基、テトラゾリルエチルチオ基、チアゾリルエチルチオ基、ピラゾリルエチルチオ基、オキサゾリルエチルチオ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエチルチオ基、テトラヒドロフリルエチルチオ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「モノ-5〜10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「5〜10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルアミノ基、チエニルメチルアミノ基、ピロリルメチルアミノ基、ピリジルメチルアミノ基、トリアゾリルメチルアミノ基、テトラゾリルメチルアミノ基、チアゾリルメチルアミノ基、ピラゾリルメチルアミノ基、オキサゾリルメチルアミノ基、テトラヒドロフリルメチルアミノ基、フリルエチルアミノ基、チエニルエチルアミノ基、ピロリルエチルアミノ基、ピリジルエチルアミノ基、トリアゾリルエチルアミノ基、テトラゾリルエチルアミノ基、チアゾリルエチルアミノ基、ピラゾリルエチルアミノ基、オキサゾリルエチルアミノ基、テトラヒドロフリルエチルアミノ基、トリアゾリル-1-プロピルアミノ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「N-5〜10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「5〜10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルメチル-N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-テトラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-テトラヒドロフリルメチル-N-メチルアミノ基、N-フリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルエチル-N-

N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-テトラゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-テトラヒドロフリルエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「 $C_{6-10}$ アリアルオキシ $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリアルオキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェノキシメチル基、1-ナフチルオキシメチル基、2-ナフチルオキシメチル基、インデニルオキシメチル基、アズレニルオキシメチル基、ヘプタレニルオキシメチル基等が挙げられ、好ましくはフェノキシメチル基、1-ナフチルオキシメチル基、2-ナフチルオキシメチル基等である。

本明細書中において使用する「フェノキシ $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子をフェノキシ基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェノキシメチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「5-10員ヘテロ環オキシ $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5-10員ヘテロ環オキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルオキシメチル基、チエニルオキシメチル基、ピロリルオキシメチル基、ピリジルオキシメチル基、トリアゾリルオキシメチル基、テトラゾリルオキシメチル基、チアゾリルオキシメチル基、ピラゾリルオキシメチル基、オキサゾリルオキシメチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールオキシメチル基、テトラヒドロフリルオキシメチル基等が挙げられ、好ましくはフリルオキシメチル基、チエニルオキシメチル基、ピロリルオキシメチル基、ピリジルオキシメチル基等である。

本明細書において使用する「ピリジルオキシ $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子をピリジル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ピリジルオキシメチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有してもよいことを意味する。

本明細書において使用する「置換基を有する」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有することを意味する。



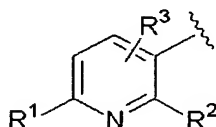
本明細書において使用する「A」は、少なくとも1個の窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基(ただし、Aは、前記置換基群a-1またはa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)を意味する。当該「A」として、好ましくは3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、1H-ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基またはピリド[2, 3-d]ピリミジニル基等の少なくとも1個の窒素原子を含む芳香族の5～10員ヘテロ環式基(ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である。

本明細書において使用する「X」は、式-NH-C(=Y)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基または式-Z-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基(式中、Y、Zおよびnは、それぞれ前記定義と同意義を意味する。)を意味する。当該「X」として、好ましくは式-NH-C(=Y)-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基(式中、Yは、前記定義と同意義を意味する。)である。

本明細書において使用する「A<sup>1</sup>」は、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)を意味する。当該「A<sup>1</sup>」として、好ましくは3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基(ただし、上記各

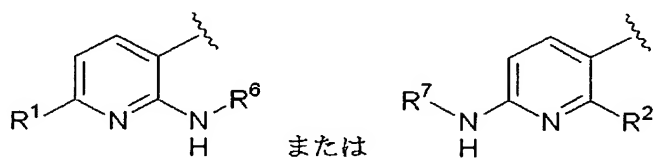
基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)であり、より好ましくは3-ピリジル基、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基(ただし、上記各基は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)であり、さらに好ましくは式

[0039] [化18]



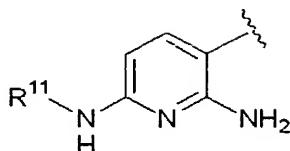
[0040] (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。)で表される基、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基であり、特に好ましくは式

[0041] [化19]

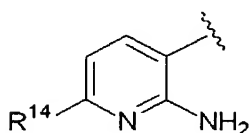


[0042] (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。)で表される基、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基またはベンゾチアゾール-6-イル基であり、最も好ましくは1)式

[0043] [化20]

[0044] (式中、 $R^{11}$ は、前記定義と同意義を意味する。)で表される基または2)式

[0045] [化21]



[0046] (式中、 $R^{14}$ は、前記定義と同意義を意味する。)で表される基、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基またはイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基である。

また、当該「 $A^1$ 」として、好ましくは3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)であり、より好ましくは3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)であり、さらに好ましくは3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、

$A^1$ は、前記置換基群 $c'-1$ および $c'-2$ から選ばれる置換基を1ないし3個有しているもよい)である。

本明細書において使用する「式 $-C(=N-R^{a1})R^{a2}$ で表される基」(式中、 $R^{a1}$ および $R^{a2}$ は、前記定義と同意義を意味する。)として、好ましくは式 $-C(=N-OH)R^{a2}$ で表される基(式中、 $R^{a2}$ は、前記定義と同意義を意味する。)であり、より好ましくは式 $-C(=N-OH)CH_3$ で表される基である。

本明細書において使用する「 $X^1$ 」は、式 $-NH-C(=O)-$ で表される基、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基、式 $-NH-C(=S)-$ で表される基、式 $-C(=S)-NH-$ で表される基、式 $-NH-C(=NR^{Y1})-$ で表される基または式 $-C(=R^{Y1})-NH-$ で表される基(式中、 $R^{Y1}$ は、前記定義と同意義を意味する。)を意味する。当該「 $X^1$ 」として、好ましくは $-C(=O)-NH-$ で表される基または式 $-NH-C(=O)-$ で表される基であり、より好ましくは $-C(=O)-NH-$ で表される基である。

本明細書において使用する「E」は、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基またはピラゾリル基(ただし、上記各基は、前記置換基群 $a-1$ および $a-2$ から選ばれる置換基を1または2個有する。)を意味する。当該「E」として、好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、上記各基は、前記置換基群 $a-1$ および $a-2$ から選ばれる置換基を1または2個有する。)であり、より好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、上記各基は、前記置換基群 $e-1$ および $e-2$ から選ばれる置換基を1または2個有する。)であり、さらに好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、上記各基は、前記置換基群 $g-1$ および $g-2$ から選ばれる置換基を1個有する。)であり、特に好ましくは2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基、2-ピリジル基または3-ピリジル基(ただし、上記各基は、前記置換基群 $g-1$ および $g-2$ から選ばれる置換基を1個有する。)である。

化合物(I-a)は、前記定義「 $X^1$ 」、前記定義「 $A^1$ 」および前記定義「E」を任意に組み合わせた化合物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくは $X^1$ が式 $-C(=O)-NH-$ で表される基または式 $-NH-C(=O)-$ で表される基であり、

- (1) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (2) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (3) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (4) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (5) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがピリジル基である化合物、
- (6) A<sup>1</sup>がキノリル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (7) A<sup>1</sup>がキノリル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (8) A<sup>1</sup>がキノリル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (9) A<sup>1</sup>がキノリル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (10) A<sup>1</sup>がキノリル基であり、Eがピリジル基である化合物、
- (11) A<sup>1</sup>がナフチリジニル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (12) A<sup>1</sup>がナフチリジニル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (13) A<sup>1</sup>がナフチリジニル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (14) A<sup>1</sup>がナフチリジニル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (15) A<sup>1</sup>がナフチリジニル基であり、Eがピリジル基である化合物、
- (16) A<sup>1</sup>がキノキサリニル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (17) A<sup>1</sup>がキノキサリニル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (18) A<sup>1</sup>がキノキサリニル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (19) A<sup>1</sup>がキノキサリニル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (20) A<sup>1</sup>がキノキサリニル基であり、Eがピリジル基である化合物、
- (21) A<sup>1</sup>がイミダゾピリジル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (22) A<sup>1</sup>がイミダゾピリジル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (23) A<sup>1</sup>がイミダゾピリジル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (24) A<sup>1</sup>がイミダゾピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (25) A<sup>1</sup>がイミダゾピリジル基であり、Eがピリジル基である化合物、
- (26) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾリル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (27) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾリル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (28) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾリル基であり、Eがピロリル基である化合物、

- (29) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾリル基であり、Eがフェニル基である化合物、  
(30) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾリル基であり、Eがピリジル基である化合物、  
(31) A<sup>1</sup>が1H-ピロロピリジル基であり、Eがフリル基である化合物、  
(32) A<sup>1</sup>が1H-ピロロピリジル基であり、Eがチエニル基である化合物、  
(33) A<sup>1</sup>が1H-ピロロピリジル基であり、Eがピロリル基である化合物、  
(34) A<sup>1</sup>が1H-ピロロピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、  
(35) A<sup>1</sup>が1H-ピロロピリジル基であり、Eがピリジル基である化合物、  
(36) A<sup>1</sup>がチエノピリジル基であり、Eがフリル基である化合物、  
(37) A<sup>1</sup>がチエノピリジル基であり、Eがチエニル基である化合物、  
(38) A<sup>1</sup>がチエノピリジル基であり、Eがピロリル基である化合物、  
(39) A<sup>1</sup>がチエノピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、  
(40) A<sup>1</sup>がチエノピリジル基であり、Eがピリジル基である化合物、  
(41) A<sup>1</sup>がフロピリジル基であり、Eがフリル基である化合物、  
(42) A<sup>1</sup>がフロピリジル基であり、Eがチエニル基である化合物、  
(43) A<sup>1</sup>がフロピリジル基であり、Eがピロリル基である化合物  
(44) A<sup>1</sup>がフロピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物または  
(45) A<sup>1</sup>がフロピリジル基であり、Eがピリジル基である化合物(ただし、A<sup>1</sup>は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)であり、より好ましくはX<sup>1</sup>が式-C(=O)-NH-で表される基であり、  
(1) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがフリル基である化合物、  
(2) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがチエニル基である化合物、  
(3) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがピロリル基である化合物、  
(4) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、  
(5) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがピリジル基である化合物、  
(6) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eがフリル基である化合物、  
(7) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eがチエニル基である化合物、  
(8) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eがピロリル基である化合物、

- (9)  $A^1$ が6-キノリル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (10)  $A^1$ が6-キノリル基であり、Eがピリジル基である化合物、
- (11)  $A^1$ が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (12)  $A^1$ が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (13)  $A^1$ が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (14)  $A^1$ が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (15)  $A^1$ が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eがピリジル基である化合物、
- (16)  $A^1$ がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (17)  $A^1$ がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- 、
- (18)  $A^1$ がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (19)  $A^1$ がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (20)  $A^1$ がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eがピリジル基である化合物、
- (21)  $A^1$ がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (22)  $A^1$ がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (23)  $A^1$ がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (24)  $A^1$ がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eがフェニル基である化合物または
- (25)  $A^1$ がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eがピリジル基である化合物(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、前記置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)であり、さらに好ましくは $X^1$ が式-C(=O)-NH-で表される基であり、
- (1)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (2)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eが2-チエニル基である化合物、
- (3)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eが3-ピロリル基である化合物、
- (4)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (5)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eが2-ピリジル基である化合物、
- (6)  $A^1$ が3-ピリジル基であり、Eが3-ピリジル基である化合物、
- (7)  $A^1$ が6-キノリル基であり、Eが2-フリル基である化合物、

- (8) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eが2-チエニル基である化合物、
- (9) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eが3-ピロリル基である化合物、
- (10) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (11) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eが2-ピリジル基である化合物、
- (12) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eが3-ピリジル基である化合物、
- (13) A<sup>1</sup>が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (14) A<sup>1</sup>が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eが2-チエニル基である化合物、
- (15) A<sup>1</sup>が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eが3-ピロリル基である化合物、
- (16) A<sup>1</sup>が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (17) A<sup>1</sup>が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eが2-ピリジル基である化合物、
- (18) A<sup>1</sup>が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基であり、Eが3-ピリジル基である化合物、
- (19) A<sup>1</sup>がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- 、
- (20) A<sup>1</sup>がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eが2-チエニル基である化合物、
- (21) A<sup>1</sup>がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eが3-ピロリル基である化合物、
- (22) A<sup>1</sup>がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (23) A<sup>1</sup>がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eが2-ピリジル基である化合物、
- (24) A<sup>1</sup>がイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基であり、Eが3-ピリジル基である化合物、
- (25) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (26) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eが2-チエニル基である化合物、
- (27) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eが3-ピロリル基である化合物、
- (28) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (29) A<sup>1</sup>がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eが2-ピリジル基である化合物または



(29)  $A^1$ がベンゾチアゾール-6-イル基であり、Eが3-ピリジル基である化合物(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である。

化合物(I-b)は、前記定義「 $X^2$ 」、前記定義「 $A^2$ 」および前記定義「 $R^{10}$ 」を任意に組み合わせた化合物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくは

(1)  $X^2$ が式 $-O-CH_2-$ で表される基であり、 $A^2$ が6-キノリル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基である化合物、

(2)  $X^2$ が式 $-S-CH_2-$ で表される基であり、 $A^2$ が6-キノリル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基である化合物、

(3)  $X^2$ が式 $-C(=O)-CH_2-$ で表される基であり、 $A^2$ が6-キノリル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$ アリールオキシ基である化合物、

(4)  $X^2$ が式 $-C(=O)-CH_2-$ で表される基であり、 $A^2$ が6-キノリル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基である化合物、

(5)  $X^2$ が式 $-NH-CH_2-$ で表される基であり、 $A^2$ が6-キノリル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基である化合物、

(6)  $X^2$ が式 $-CH_2-NH-$ で表される基であり、 $A^2$ が6-キノリル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基である化合物、

(7)  $X^2$ が式 $-NH-CH_2-$ で表される基であり、 $A^2$ が4-キナゾリニル基であり、 $R^{10}$ が $C_{1-6}$ アルキル基である化合物、

(8)  $X^2$ が式 $-NH-CH_2-$ で表される基であり、 $A^2$ が4-キナゾリニル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基である化合物または

(9)  $X^2$ が式 $-NH-CH_2-$ で表される基であり、 $A^2$ がアミノ基を有していてもよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基である化合物であり、より好ましくは

(1)  $X^2$ が式 $-NH-CH_2-$ で表される基であり、 $A^2$ が6-キノリル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基である化合物、

(2)  $X^2$ が式 $-CH_2-NH-$ で表される基であり、 $A^2$ が6-キノリル基であり、 $R^{10}$ が $C_{6-10}$

アリールC<sub>1-6</sub> アルコキシ基である化合物、

(3) X<sup>2</sup>が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup>が4-キナゾリニル基であり、R<sup>10</sup>がC

<sub>1-6</sub> アルキル基である化合物、

(4) X<sup>2</sup>が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup>が4-キナゾリニル基であり、R<sup>10</sup>がC

<sub>6-10</sub> アリールC<sub>1-6</sub> アルコキシ基である化合物または

(5) X<sup>2</sup>が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、A<sup>2</sup>がアミノ基を有していてもよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基であり、R<sup>10</sup>がC<sub>6-10</sub> アリールC<sub>1-6</sub> アルコキシ基である化合物である。

本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩等が挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

本明細書において使用する「抗真菌剤」は、真菌感染症の予防剤または治療剤を意味する。

本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、

パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；例えば、流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；例えば、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；例えば、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子；例えば、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール；例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール；例えば、グルコース、ショ糖等の糖；例えば、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等があげられる。賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリ

ン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、さらに必要に応じ、例えば、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができるが、本発明に係る外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。

本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1-10000mg、好ましくは10-2000mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、

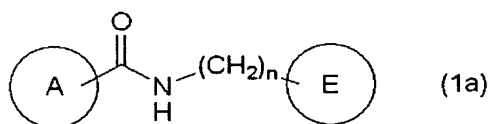
通常成人として1日あたり、通常0.1mg–10000mgであり、好ましくは1mg–2000mgである。

本発明に係る、式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)という。)の製造法について述べる。本発明に係る化合物は、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、例えば化合物(I)のうち、以下の式(1a)、式(2a)、式(3a)、式(3b)、式(3c)、式(3d)および式(3e)で示される化合物(以下、それぞれ化合物(1a)、化合物(2a)、化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)、化合物(3d)および化合物(3e)という。)は、以下の[製造方法1]ないし[製造方法3]等に示す方法により合成することができる。また、本発明に係る、化合物(I)におけるAおよびE上の置換基の変換は、以下の[製造方法4-1]ないし[製造方法4-5]等に示す方法により行うことができる。

[一般合成方法]

[製造方法1]化合物(1a)の代表的製造方法

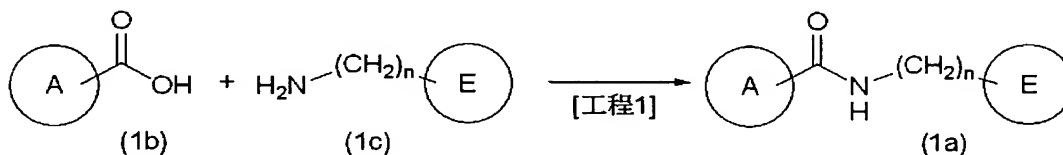
[0047] [化22]



[0048] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法1-1]アミド化

[0049] [化23]



[0050] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(1c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法1-2-1]等に記載の

方法で製造することもできる。

#### [工程1]

本工程は、化合物(1b)と化合物(1c)とを溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより、化合物(1a)を得る工程である。使用される溶媒は特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。縮合剤としては、例えば、Bop(1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、WSC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩)、DCC(N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、CDI(カルボニルジイミダゾール)、ジエチルホスホリルシアニド等が挙げられる。化合物(1c)は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。また必要に応じて1当量から過剰量の有機塩基、例えばトリエチルアミン等を加えても良い。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から30時間である。

また、以下の別法(1)、(2)または(3)に記載の方法で、化合物(1b)と化合物(1c)から化合物(1a)を製造することもできる。

別法(1): 化合物(1b)を酸塩化物とした後、該酸塩化物と化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。酸塩化物を得る工程は、無溶媒あるいは、例えば、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等の溶媒存在下、化合物(1b)に対して1当量から過剰量の酸塩化物合成試薬を反応させることで行われる。反応系中に触媒量のN, N-ジメチルホルムアミドを加えても良い。酸塩化物合成試薬としては、例えば、チオニルクロリド、オキサリルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

酸塩化物と化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、酸塩化物に対して1当量から3当量の塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基または炭酸カリウム、炭酸セ

シウム等の無機塩基存在下、酸塩化物と化合物(1c)とを反応させることにより行われる。化合物(1c)は酸塩化物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から還流温度である。

別法(2):化合物(1b)を混合酸無水物とした後、該混合酸無水物と化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。混合酸無水物を得る工程は、例えば、トリエチルアミン等の塩基存在下、化合物(1b)および、例えば、クロロギ酸エチル等のクロロギ酸エステル類を反応させることで行われる。クロロギ酸エステル類および塩基は、化合物(1b)に対して1当量から2当量用いる。反応時間は10分から5時間である。反応温度は0℃から室温である。

混合酸無水物と化合物(1c)を縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、混合酸無水物と化合物(1c)を反応させることにより行われる。化合物(1c)は混合酸無水物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から50℃である。

別法(3):化合物(1b)を活性エステルとした後、該活性エステルと化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。活性エステルを得る工程は、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、DCC等の縮合剤存在下、化合物(1b)および活性エステル合成試薬を反応させることにより行われる。活性エステル合成試薬としては、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。活性エステル合成試薬および縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から室温である。反応時間は2時間から24時間である。

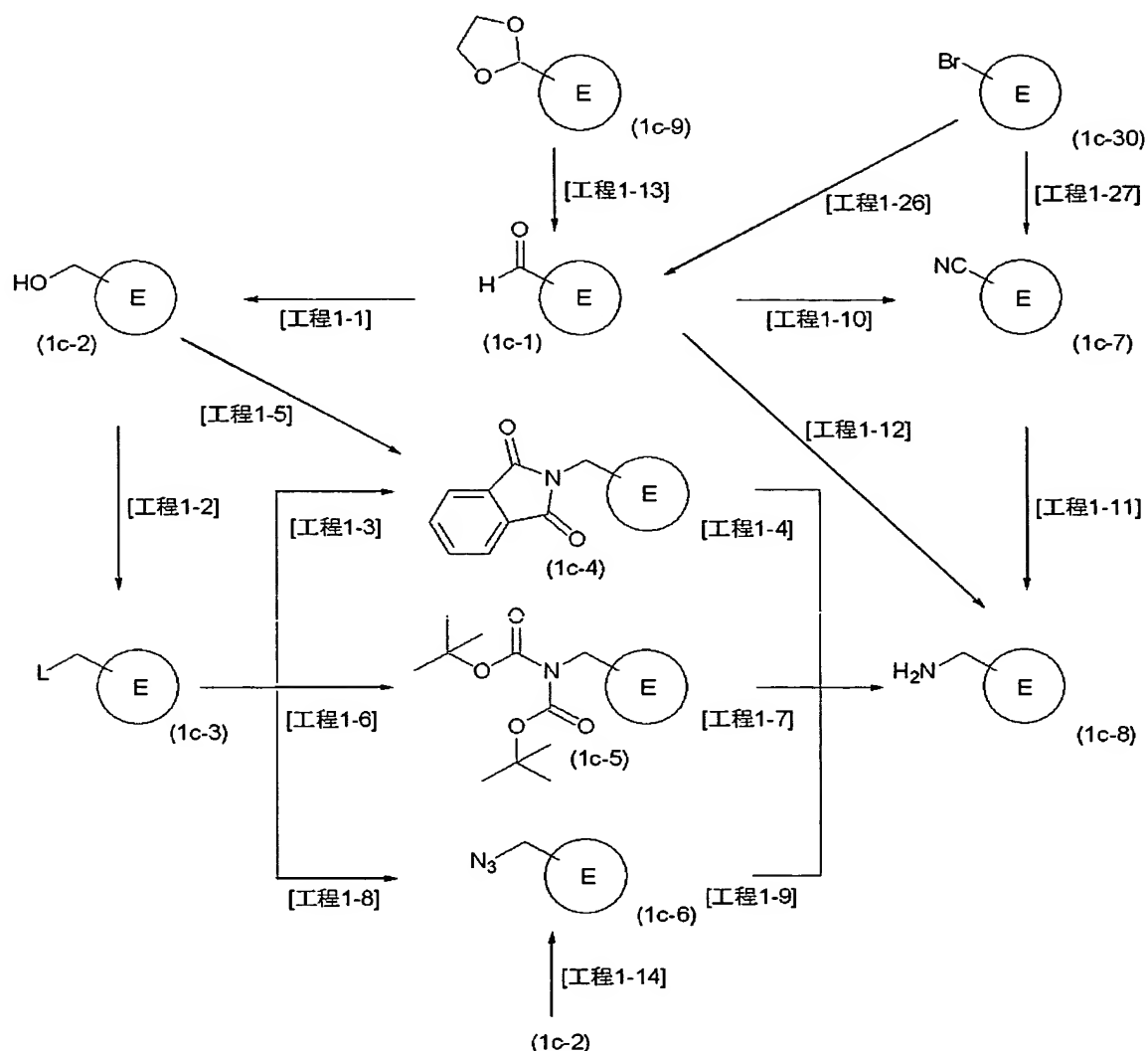
活性エステルと化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、活性エステルと化合物(1c)を反応させることで行われる。化合物(1c)は活性エステルに対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から50℃であり、反応時間は10分から24時間である。

なお、[工程1]の後に、公知の方法を用いて化合物(1a)のAおよびE上の置換基を変換することができ、さらに[製造方法4-1]または[製造方法4-4]に記載の方法を用いて化合物(1a)のA上の置換基を、[製造方法4-2]、[製造方法4-3]または[製造方法4-5]等に記載の方法を用いて化合物(1a)のE上の置換基を変換することも

できる。

[製造方法1-2-1]化合物(1c)の製造方法

[0051] [化24]



[0052] [式中、Eは、前記定義と同意義を意味する;Lは、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味する。]

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、実施例中の製造例に記載の方法および[製造方法1-2-2]ないし[製造方法1-2-6]に記載の方法を用いて製造することもできる。さらに、[製造方法4-2]ないし[製造方法4-5]等に記載の方法を用いてE上の置換基を変換することにより、上記工程図中の各化合物を製造することもできる。



## [工程1-1]

本工程は、化合物(1c-1)を還元して化合物(1c-2)を得る工程である。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等を使用することができ、溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類を使用することができる。還元剤は化合物(1c-1)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

## [工程1-2]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基を脱離基に変換して化合物(1c-3)を得る工程である。

Lがメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)およびメタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドを反応させることにより化合物(1c-3)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して2当量から6当量用いる。メタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドは化合物(1c-2)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

Lが塩素原子の場合、化合物(1c-2)に、例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド等の塩素化試薬を作用させることにより化合物(1c-3)を得ることができる。塩素化試薬は化合物(1c-2)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

## [工程1-3]

本工程は、化合物(1c-3)とフタルイミドとを反応させて化合物(1c-4)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3)とフタルイミドとを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フタルイミドは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は、室温から160℃である。反応時間は10分から48時間である。

## [工程1-4]

本工程は、化合物(1c-4)より化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、化合物(1c-4)に対して1当量から過剰量のヒドラジン水和物を加えることにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は80℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[工程1-5]

本工程は、化合物(1c-2)とフタルイミドとを反応させて化合物(1c-4)を得る工程である。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(1c-2)、フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(1c-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-20℃から80℃であり、反応時間は5分から48時間である。

[工程1-6]

本工程は、化合物(1c-3)とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させて化合物(1c-5)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(1c-3)とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させることにより化合物(1c-5)を得ることができる。塩基は化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。tert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から24時間である。

[工程1-7]

本工程は、化合物(1c-5)のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護して化合物(1c-8)を得る工程である。無溶媒あるいは、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物(1c-5)に対して2当量から過剰量のトリフルオロ酢酸等の酸存在下、化合物(1c-5)のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護することにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は10分から24時間である。

[工程1-8]

本工程は、化合物(1c-3)の脱離基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る工

程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3)と、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化試薬を反応させることにより化合物(1c-6)を得ることができる。アジド化試薬は化合物(1c-3)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間である。

#### [工程1-9]

本工程は、化合物(1c-6)のアジド基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、リンドラー触媒を用いて接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。リンドラー触媒は化合物(1c-6)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は30分から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

別法としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンを用いて作用させることにより化合物(1c-8)を得ることができる。トリフェニルホスフィン化合物(1c-6)に対して1.0当量から2.0当量用いる。

#### [工程1-10]

本工程は、化合物(1c-1)のホルミル基をシアノ基に変換して化合物(1c-7)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、化合物(1c-1)に対して1当量から3当量のヒドロキシアミン・塩酸塩を反応させることによりオキシム体を得た後、該オキシム体に、CDIを作用させて脱水反応を行なうことにより化合物(1c-7)を得ることができる。CDIはオキシム体に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

#### [工程1-11]

本工程は、化合物(1c-7)のシアノ基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元反応を行うか、水素雰囲気下、例えば、ラネーニッケルまたはパラジウム-炭素等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより、化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、還元剤を用いて還元反応を行う場合には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、例えば、トルエン等の炭化水素類が、接触水素化を行う場合には、例えば、メタノール、エタノール、

プロパノール等のアルコール類が使用される。還元剤は化合物(1c-7)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から24時間である。接触水素化を行う場合の反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程1-12]

本工程は、化合物(1c-1)より化合物(1c-8)を得る工程である。アンモニアを含む溶媒中、水素雰囲気下ラネーニッケル等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が用いられる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程1-13]

本工程は、化合物(1c-9)のアセタール基を脱保護して化合物(1c-1)を得る工程である。化合物(1c-9)を有機溶媒に溶解し、例えば、塩酸、硫酸またはクエン酸等の酸の水溶液を作用させて化合物(1c-1)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応温度は室温から60℃であり、反応時間は5分から24時間である。

[工程1-14]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る工程である。例えば、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、例えば、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)とジフェニルホスホリルアジドとを反応させることにより化合物(1c-6)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。ジフェニルホスホリルアジドは化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間である。

[工程1-26]

本工程は、化合物(1c-30)をホルミル化して化合物(1c-1)を得る工程である。化合物(1c-30)に対して、1当量から1.5当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、ホルミル化剤を反応させ、化合物(1c-1)を得ることができる。溶媒としては、例

例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、*n*-ブチルリチウム等を使用することができる。ホルミル化剤としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルモルホリン等を使用することができる。ホルミル化剤は化合物(1c-30)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-80°Cから室温であり、反応時間は5分から12時間である。

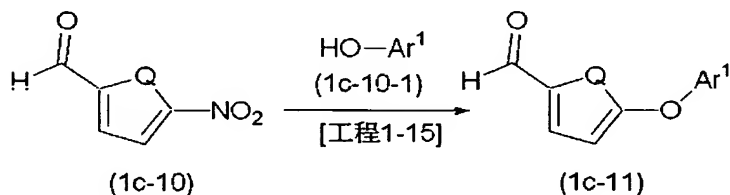
#### [工程1-27]

本工程は、化合物(1c-30)をシアン化して化合物(1c-7)を得る工程である。例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物(1c-30)とシアン化亜鉛とを、窒素雰囲気下において、触媒存在下、反応させることにより化合物(1c-7)を得ることができる。触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を用いることができる。シアン化亜鉛は化合物(1c-30)に対して1当量から2当量用いる。触媒は化合物(1c-30)に対して0.01当量から0.1当量用いる。反応温度は50°Cから還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

別法:例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物(1c-30)とシアン化銅とを、窒素雰囲気下において反応させることにより化合物(1c-7)を得ることができる。シアン化銅は化合物(1c-30)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は50°Cから還流温度であり、反応時間は10分から72時間である。

#### [製造方法1-2-2]化合物(1c-1)である化合物(1c-11)の製造方法

##### [0053] [化25]



[0054] [式中、Qは、酸素原子または硫黄原子を意味する; Ar<sup>1</sup>は、以下の置換基群から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または以下の置換基群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい芳香族の5-10員ヘテロ環]

式基を意味する。

[置換基群i]

ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基]

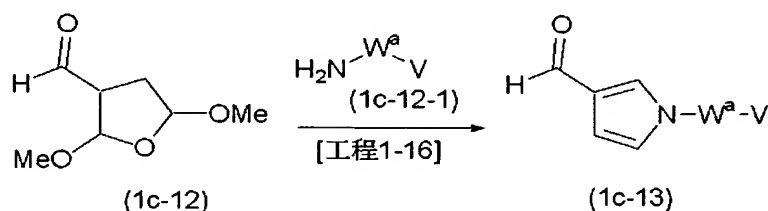
化合物(1c-10)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-15]

本工程は、化合物(1c-10)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-11)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-10)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-11)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-10)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-10)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から80℃であり、反応時間は5分から1時間である。

[製造方法1-2-3]化合物(1c-1)である化合物(1c-13)の製造方法

[0055] [化26]



[0056] [式中、Vは、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5-10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基または5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基を意味する； $\text{W}^a$ は、単結合または酸素原子を意味する。]

化合物(1c-12)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-12-1)は

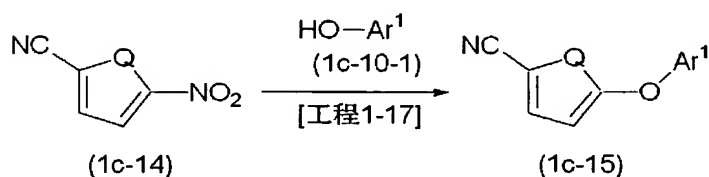
、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-16]

本工程は、化合物(1c-12)と化合物(1c-12-1)とを反応させて化合物(1c-13)を得る工程である。溶媒としては、例えば、酢酸等が用いられる。化合物(1c-12-1)は化合物(1c-12)に対して1当量用いる。反応温度は50℃から110℃であり、反応時間は5分から1時間である。

[製造方法1-2-4]化合物(1c-7)である化合物(1c-15)の製造方法

[0057] [化27]



[0058] [式中、QおよびAr<sup>1</sup>は、前記定義と同意義を意味する。]

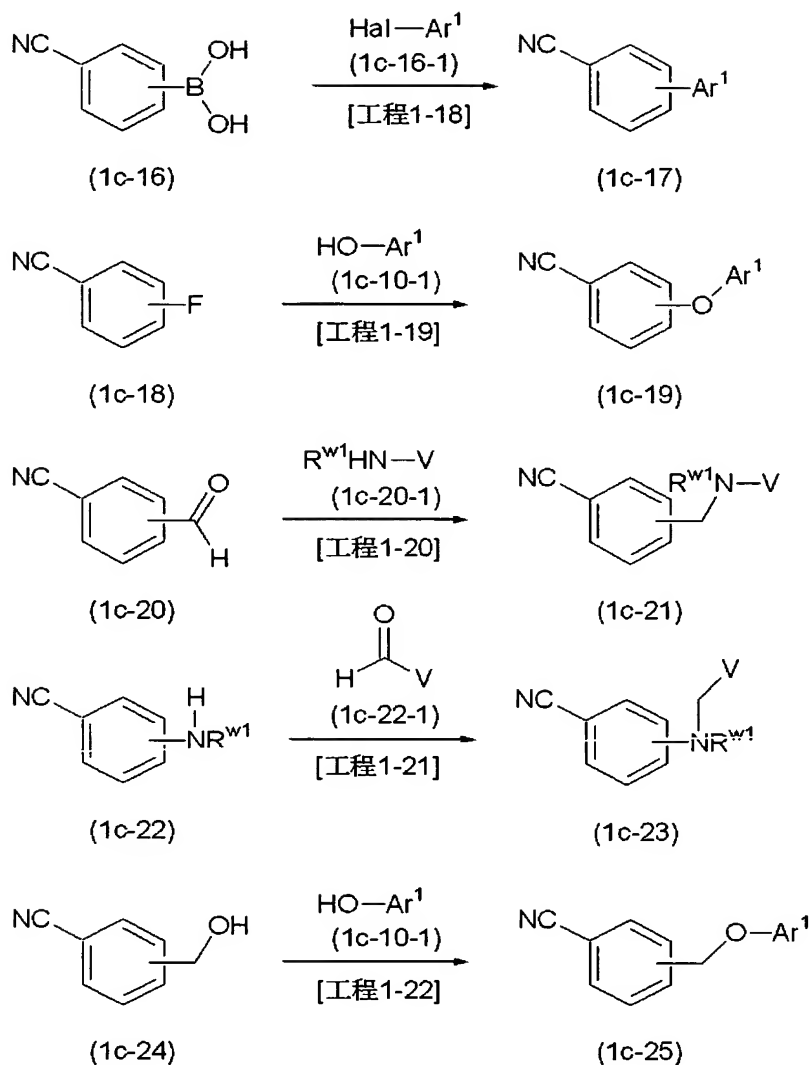
化合物(1c-14)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-17]

本工程は、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-15)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-15)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-14)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-14)に対して2当量から3当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から72時間である。

[製造方法1-2-5]化合物(1c-7)である化合物(1c-17)、化合物(1c-19)、化合物(1c-21)、化合物(1c-23)および化合物(1c-25)の製造方法

[0059] [化28]



[0060] [式中、VおよびAr<sup>1</sup>は、前記定義と同意義を意味する;R<sup>w1</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する;Halは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。]

化合物(1c-16)、化合物(1c-18)、化合物(1c-20)、化合物(1c-22)、化合物(1c-24)、化合物(1c-16-1)、化合物(1c-10-1)、化合物(1c-20-1)および化合物(1c-22-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-18]

本工程は、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とをカップリング反応させて化合物(1c-17)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノ



ール、エタノール、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の塩基および、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)またはジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)等の触媒存在下、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とを反応させることにより化合物(1c-17)を得ることができる。塩基は化合物(1c-16)に対して1.5当量から過剰量用いる。触媒は化合物(1c-16)に対して0.05当量から0.3当量用いる。

#### [工程1-19]

本工程は、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-19)を得る工程である。ジメチルスルホキシド等の溶媒中、カリウムtert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-19)を得ることができる。塩基は化合物(1c-18)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は80℃から220℃であり、反応時間は30分から48時間である。

#### [工程1-20]

本工程は、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-21)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の溶媒中、例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤および酢酸存在下、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させることにより化合物(1c-21)を得ることができる。還元剤は化合物(1c-20)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から60℃であり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程1-21]

本工程は、化合物(1c-22)と化合物(1c-22-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-23)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(1c-23)を製造することができる。

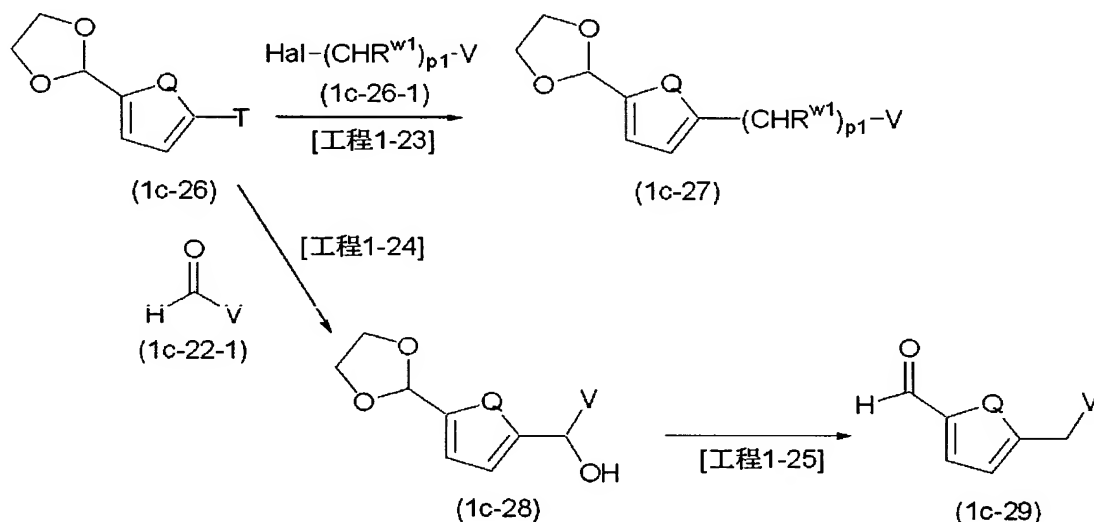
#### [工程1-22]

本工程は、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-25)

を得る工程である。例えば、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-25)を得ることができる。塩基は化合物(1c-24)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から24時間である。

[製造方法1-2-6]化合物(1c-9)である化合物(1c-27)および化合物(1c-1)である化合物(1c-29)の製造方法

[0061] [化29]



[0062] [式中、R<sup>w1</sup>、V、QおよびHalは、前記定義と同意義を意味する;p<sub>1</sub>は、1または2の整数を意味する;Tは、Qが酸素原子の場合には水素原子を、Qが硫黄原子の場合には臭素原子を意味する。]

化合物(1c-26)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-26-1)および化合物(1c-22-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-23]

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(1c-27)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-26-1)を反応させ、化合物(1c-27)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができ

る。強塩基としては、例えば、*n*-ブチルリチウム等を使用することができる。反応温度は-80℃から室温である。

#### [工程1-24]

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-22-1)とを反応させて化合物(1c-28)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-22-1)を反応させ、化合物(1c-28)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、*n*-ブチルリチウム等を使用することができる。また、反応系中にヨウ化銅(I)または臭化銅(I)を、化合物(1c-26)に対して0.1当量から1当量加えてもよい。反応温度は-80℃から室温である。

#### [工程1-25]

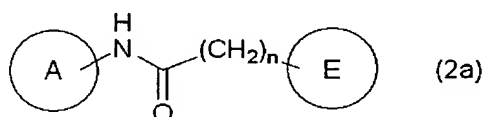
本工程は、化合物(1c-28)の水酸基の脱離とアセタール基の脱保護を同時に行い、化合物(1c-29)を得る工程である。化合物(1c-28)をトリメチルシリルヨードで処理することにより水酸基の脱離とアセタール基の脱保護が同時に起こり、化合物(1c-29)が得られる。トリメチルシリルヨードは化合物(1c-28)に対して2当量から6当量用いる。また、トリメチルシリルヨードはトリメチルシリルクロリドおよびヨウ化ナトリウムから反応溶液中で調製してそのまま使用しても良い。溶媒としては、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は5分から6時間である。

別法:化合物(1c-28)の水酸基をアセチル基に変換した後、該アセチル基を脱離させ、次いでアセタール基の脱保護を行うことで、化合物(1c-29)を得ることができる。水酸基のアセチル基への変換は、例えば無水酢酸やアセチルクロリド等のアセチル化試薬を用いて行うことができる。反応系中に、例えば、N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基を、化合物(1c-28)に対して1当量から過剰量添加しても良い。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド等を使用することができる。また、塩基として添加するピリジンをそのまま溶媒として使用しても良い。アセチル化試薬は化合物(1c-28)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は1時間から36時

間である。アセチル基の脱離は、例えば水素雰囲気下で、例えば、エタノール、メタノール等の溶媒中、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル等の触媒を用いて行うことができる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は5時間から36時間である。アセタール基の脱保護は、[工程1-13]と同様の方法で行うことができる。

[製造方法2]化合物(2a)の代表的製造方法

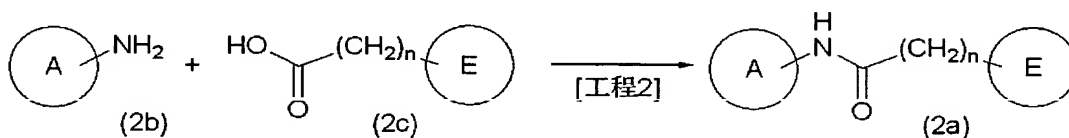
[0063] [化30]



[0064] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法2-1]アミド化

[0065] [化31]



[0066] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

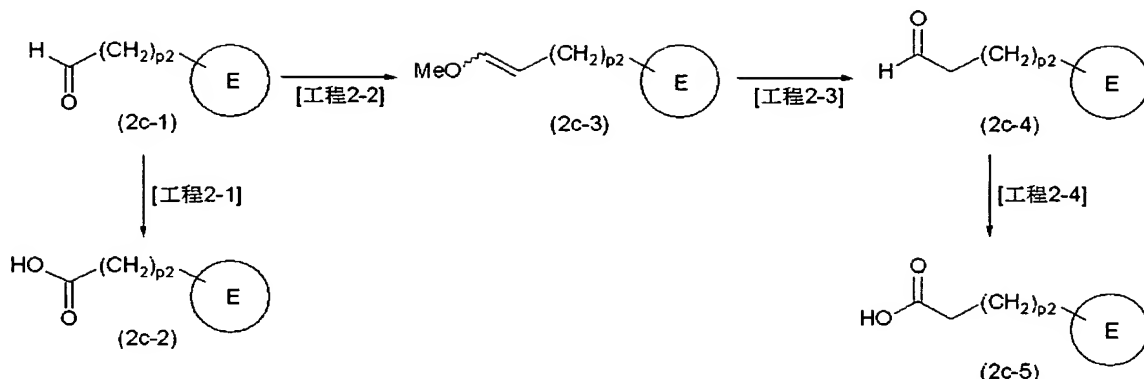
化合物(2c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法2-2-1]等に記載の方法で製造することもできる。

[工程2]

化合物(2a)は、化合物(2b)と化合物(2c)を溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより得られる。[工程1]と同様の方法で化合物(2a)を製造することができる。

[製造方法2-2-1]化合物(2c)である化合物(2c-2)および化合物(2c)である化合物(2c-5)の製造方法

[0067] [化32]



[0068] [式中、Eは、前記定義と同意義を意味する;p2は、0ないし2の整数を意味する。]

化合物(2c-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## [工程2-1]

本工程は、化合物(2c-1)を酸化して化合物(2c-2)を得る工程である。化合物(2c-1)をtert-ブタノールおよび水との混合溶媒(好ましい混合比率は、tert-ブタノール:水=10:1〜2:1)に溶解し、化合物(2c-1)に対して3当量から10当量の2-メチルー2-ブテン、1当量から2当量の亜塩素酸ナトリウムおよび1当量から2当量のリン酸二水素ナトリウムを反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は室温であり、反応時間は10分から2時間である。

また、以下の別法(1)、(2)または(3)に記載の方法で、化合物(2c-1)から化合物(2c-2)を製造することもできる。

別法(1):化合物(2c-1)をtert-ブタノールおよび水との混合溶媒(好ましい混合比率は、tert-ブタノール:水=10:1〜2:1)に溶解し、化合物(2c-1)に対して1当量から2当量の過マンガン酸カリウムおよび1当量から2当量のリン酸二水素カリウムを反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は室温であり、反応時間は10分から2時間である。

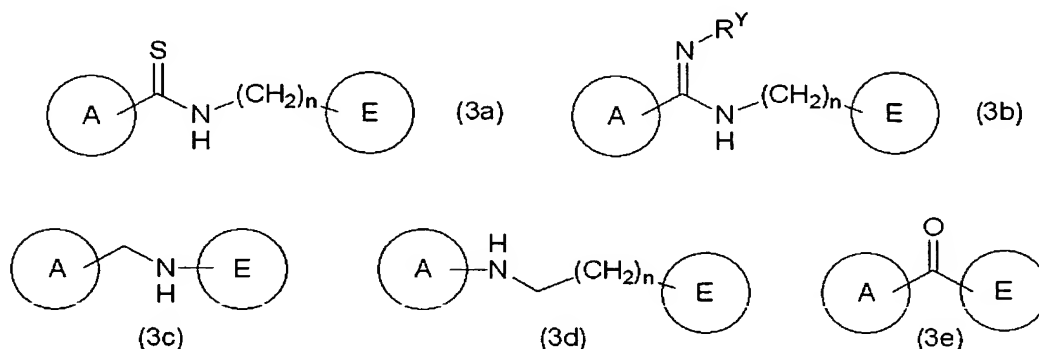
別法(2):化合物(2c-1)を水酸化ナトリウム水溶液およびエタノールに溶解し、化合物(2c-1)に対して1.5当量から2当量の硝酸銀を反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は5分から24時間であ



本工程は、化合物(2c-6)を加水分解して化合物(2c-7)を得る工程である。例えば、塩酸、硫酸等の酸の水溶液中あるいは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリの水溶液中、化合物(2c-6)を加水分解することにより化合物(2c-7)を得ることができる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。

[製造方法3]化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)、化合物(3d)および化合物(3e)の代表的製造方法

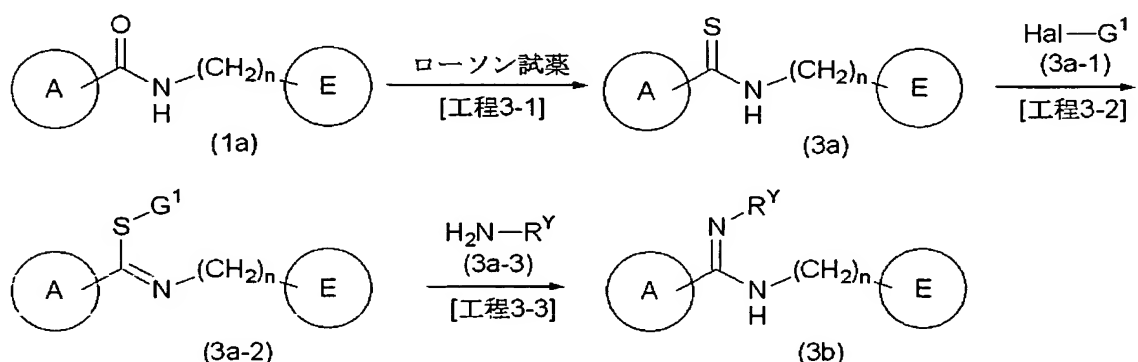
[0071] [化34]



[0072] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法3-1]化合物(3a)および化合物(3b)の代表的製造方法

[0073] [化35]



[0074] [式中、A、 $R^Y$ 、n、EおよびHalは、前記定義と同意義を意味する； $G^1$ は、 $C_{6-10}$ アリール基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。]

[工程3-1]

本工程は、化合物(1a)をチオアミドに変換して化合物(3a)を得る工程である。化

化合物(1a)と2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(ローソン試薬)とを反応させて化合物(3a)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができる。ローソン試薬は化合物(1a)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

#### [工程3-2]

本工程は、化合物(3a)をチオイミデートに変換して化合物(3a-2)を得る工程である。化合物(3a)と化合物(3a-1)とを反応させて化合物(3a-2)を得ることができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができる。化合物(3a-1)として、好ましくは、例えば、ヨードメタン、ベンジルブロミド、(ブromoメチル)ナフタレン等のアルキル化剤を用いることができる。化合物(3a-1)は化合物(3a)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

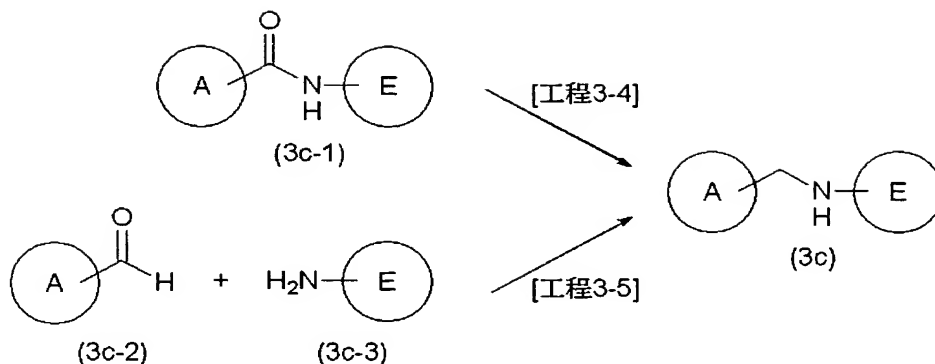
#### [工程3-3]

本工程は、化合物(3a-2)をアミジンに変換して化合物(3b)を得る工程である。化合物(3a-2)と化合物(3a-3)とを反応させて化合物(3b)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。化合物(3a-3)として、好ましくは、例えば、メトキシルアミン、ベンジルオキシアミン等のアルコキシアミンまたはシアナミド等を用いることができる。化合物(3a-3)は化合物(3a-2)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

[製造方法3-2]化合物(3c)の代表的製造方法



[0075] [化36]



[0076] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(3c-1)は、[製造方法1-1]に記載の方法を用いて製造することができる。  
 化合物(3c-2)および化合物(3c-3)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## [工程3-4]

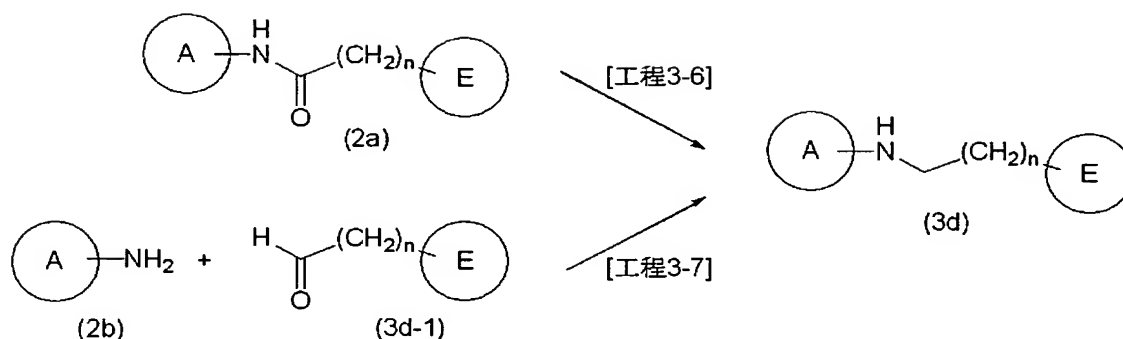
本工程は、化合物(3c-1)を還元して化合物(3c)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤存在下、化合物(3c-1)を反応させることにより化合物(3c)を得ることができる。還元剤は化合物(3c-1)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

## [工程3-5]

本工程は、化合物(3c-2)と化合物(3c-3)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(3c)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(3c)を製造することができる。

[製造方法3-3]化合物(3d)の代表的製造方法

[0077] [化37]



[0078] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(3d-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程3-6]

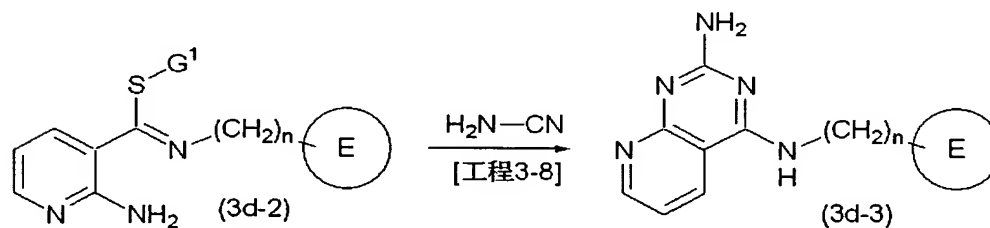
本工程は、化合物(2a)を還元して化合物(3d)を得る工程である。[工程3-4]と同様の方法で化合物(3d)を製造することができる。

[工程3-7]

本工程は、化合物(2b)と化合物(3d-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(3d)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(3d)を製造することができる。

[製造方法3-3-1]化合物(3d)である化合物(3d-3)の製造方法

[0079] [化38]



[0080] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

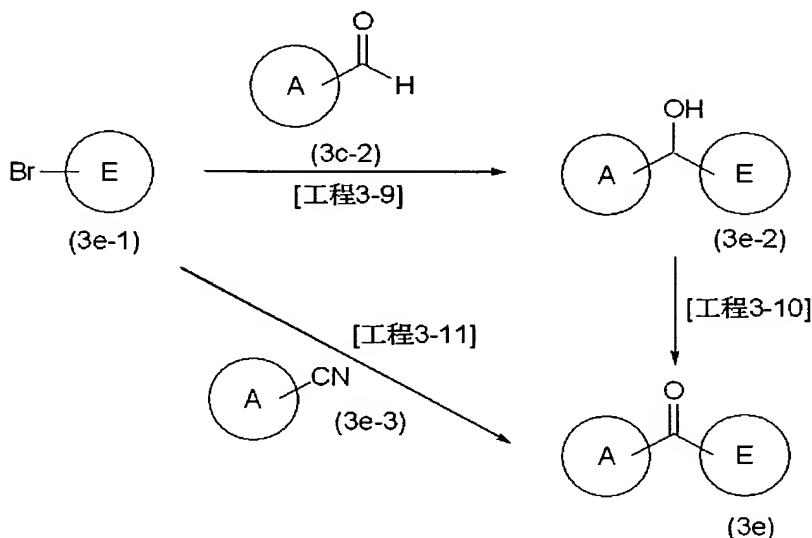
[工程3-8]

本工程は、化合物(3d-2)とシアナミドとを反応させて化合物(3d-3)を得る工程である。溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。シアナミドは化合物(3d-2)に対して2当量から5当量用いる。反

応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

[製造方法3-4]化合物(3e)の代表的製造方法

[0081] [化39]



[0082] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(3e-1)、化合物(3c-2)および化合物(3e-3)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程3-9]

本工程は、化合物(3e-1)をグリニャール試薬に変換した後、該グリニャール試薬と化合物(3c-2)とを反応させて化合物(3e-2)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、金属マグネシウムとジブロモエタン等の開始剤存在下、化合物(3e-1)のグリニャール試薬を調製し、該グリニャール試薬と化合物(3c-2)とを反応させることにより化合物(3e-2)を得ることができる。金属マグネシウムは化合物(3e-1)に対して1当量から1.2当量用いる。開始剤は化合物(3e-1)に対して触媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[工程3-10]

本工程は、化合物(3e-2)の水酸基を酸化して化合物(3e)を得る工程である。例えば、クロロホルム、アセトン等の溶媒中、例えば、二酸化マンガン等の酸化剤存在下、化合物(3e-2)を反応させることにより化合物(3e)を得ることができる。酸化剤は

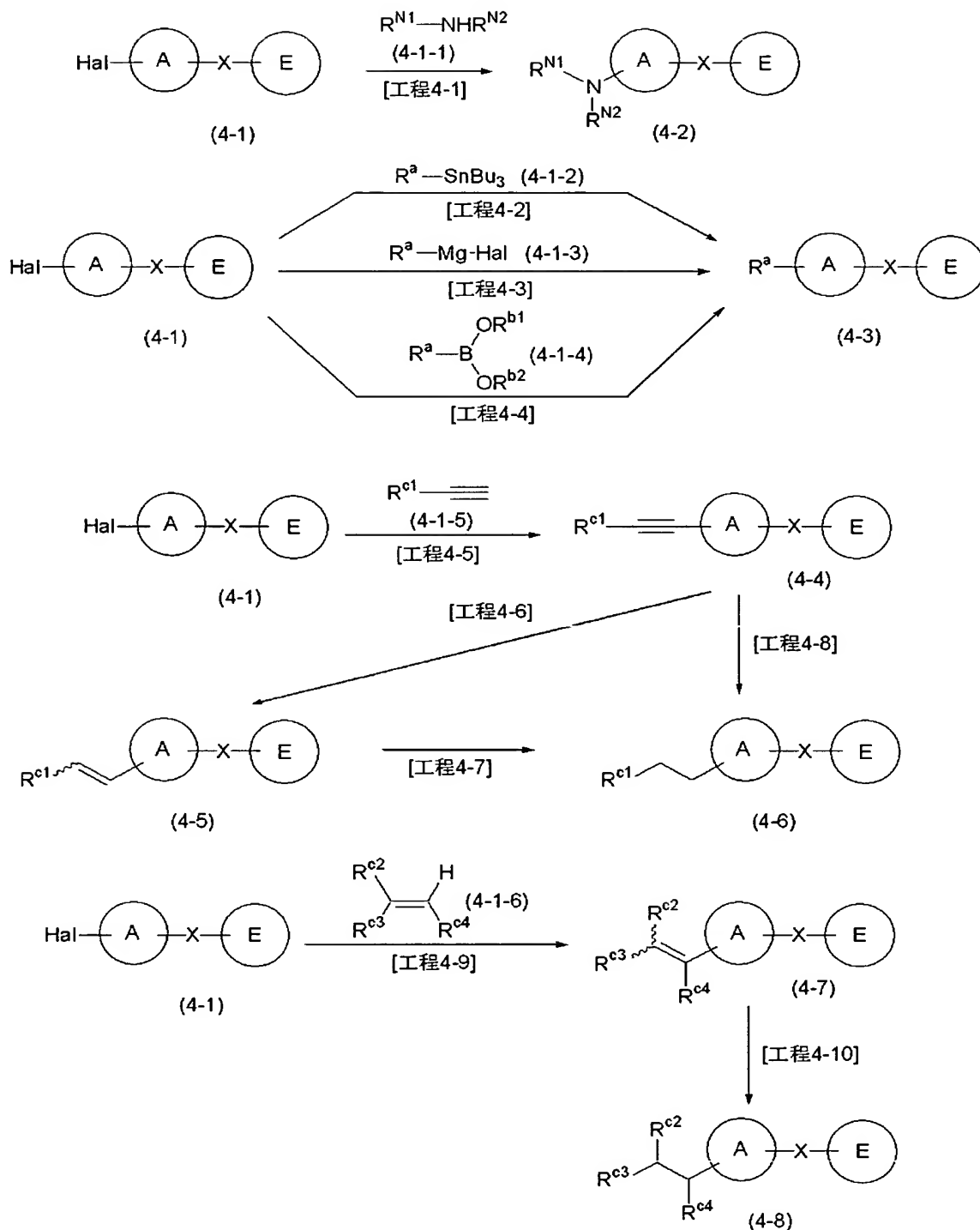
化合物(3e-2)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[工程3-11]

本工程は、化合物(3e-1)をグリニャール試薬に変換した後、該グリニャール試薬と化合物(3e-3)とを反応させ、次いで加水分解を行い化合物(3e)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、金属マグネシウムとジブromoエタン等の開始剤存在下、化合物(3e-1)のグリニャール試薬を調製し、該グリニャール試薬と化合物(3c-2)とを反応させ、次いで酸存在下加水分解することにより化合物(3e)を得ることができる。金属マグネシウムは化合物(3e-1)に対して1当量から1.2当量用いる。開始剤は化合物(3e-1)に対して触媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[製造方法4-1]化合物(I)におけるA(ただし、Aは少なくとも1個の窒素原子を含む芳香族の5〜10員ヘテロ環式基を意味する。)上の置換基の変換-1

[0083] [化40]



[0084] [式中、A、X(ただし、Xが式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基である場合を除く; nは、0ないし3の整数を意味する)、EおよびHalは、前記定義と同意義を意味する;  $\text{R}^{\text{N1}}$ は、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケ

ニル基または $C_{2-6}$ アルキニル基を意味する; $R^{N2}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する; $R^a$ は、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{6-10}$ アリール基または芳香族の5〜10員ヘテロ環式基を意味する; $R^{b1}$ および $R^{b2}$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味するか、一緒になって環状ホウ酸エステルを形成する; $R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{c3}$ および $R^{c4}$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基または5〜10員ヘテロ環式基を意味する。]

化合物(4-1-1)、化合物(4-1-2)、化合物(4-1-3)、化合物(4-1-4)、化合物(4-1-5)および化合物(4-1-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### [工程4-1]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-1)とを反応させて化合物(4-2)を得る工程である。溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等を用いることができる。また、無溶媒で反応を行うこともできる。反応は封管中で行うのが好ましく、反応時間は1時間から60時間であり、反応温度は50℃から200℃である。なお、例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を、化合物(4-1)に対して2当量から過剰量加えてもよい。

#### [工程4-2]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-2)とを反応させて化合物(4-3)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-2)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等を使用することができる。溶媒としては、トルエン、1, 4-ジオキサン、キシレン等を使用することができる。化合物(4-1-2)は化合物(4-1)に対して2当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は100℃から140℃であり、反応時間は1時間から24時間である。

## [工程4-3]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-3)とを反応させて化合物(4-3)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-3)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を使用することができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等を使用することができる。化合物(4-1-3)は化合物(4-1)に対して3当量から過剰量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

## [工程4-4]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-4)とを反応させて化合物(4-3)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-4)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等)を、化合物(4-1)に対して0.25当量から1.5当量添加してもよい。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウム等を使用することができる。本反応は好ましくは、例えば、窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行い、溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、水等を使用することができる。使用する試薬により、テトラブチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩を加えて行うこともできる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

## [工程4-5]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-4)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-4)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、トルエン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、化合物(4-1)に対して0.1当量から0.3当量のヨウ化銅(I)やテトラブチルアンモニウムフルオリドを添加してもよい。化合物(4-1-5)は化合物(4-1)に対して1当量から5当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150℃であり、反応時間は30分から24時間である。

#### [工程4-6]

本工程は、化合物(4-4)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-5)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、リンドラー触媒またはパラジウム-硫酸バリウム等の触媒を用いることにより、化合物(4-5)を得ることができる。好ましい溶媒は酢酸エチルである。良好な結果を得るため、化合物(4-4)に対して0.1当量から1当量のキノリンを添加してもよい。触媒は化合物(4-4)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は15分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

#### [工程4-7]

本工程は、化合物(4-5)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、二酸化白金等の触媒を用いることにより、化合物(4-6)を得ることができる。触媒は化合物(4-5)に対し



て触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は5分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程4-8]

本工程は、化合物(4-4)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-6)を製造することができる。

[工程4-9]

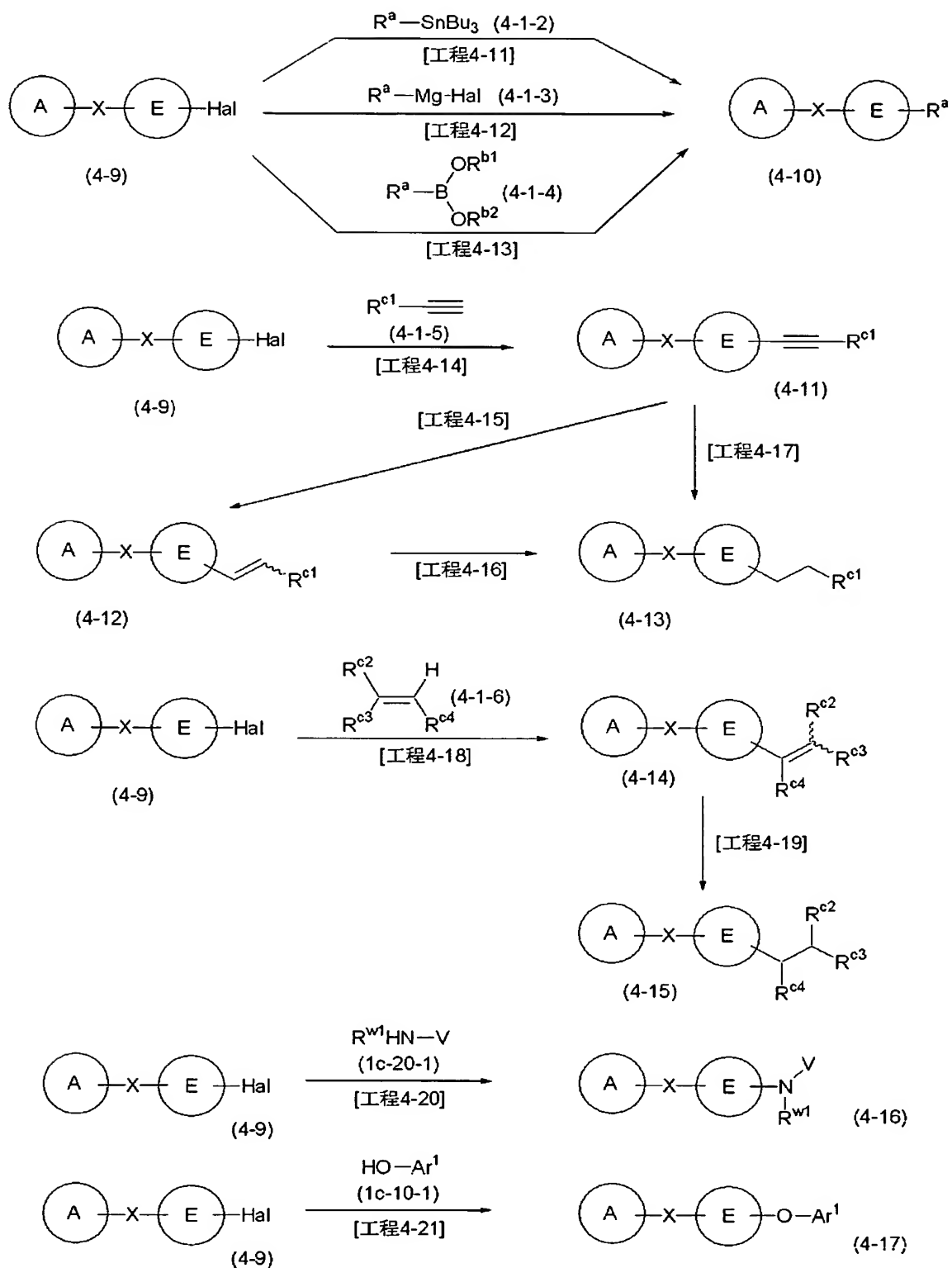
本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを反応させて化合物(4-7)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-7)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN, N-ジシクロヘキシルメチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル等)を、化合物(4-1)に対して0.25当量から1.5当量添加してもよい。化合物(4-1-6)は化合物(4-1)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150℃であり、反応時間は5分から24時間である。

[工程4-10]

本工程は、化合物(4-7)を還元して化合物(4-8)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-8)を製造することができる。

[製造方法4-2]化合物(I)におけるE上の置換基の変換-1

[0085] [化41]

[0086] [式中、A、X(ただし、Xが式 $-CH_2-NH-(CH_2)_n-$ で表される基または式 $-NH-C$

$H_2-(CH_2)_n$  で表される基である場合を除く;  $n$  は、0ないし3の整数を意味する)、 $E$ 、 $Hal$ 、 $R^a$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ 、 $R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{c3}$ 、 $R^{c4}$ 、 $R^{w1}$ 、 $V$ および $Ar^1$ は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4-1-2)、化合物(4-1-3)、化合物(4-1-4)、化合物(4-1-5)、化合物(4-1-6)、化合物(1c-20-1)および化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程4-11]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-2)とを反応させて化合物(4-10)を得る工程である。[工程4-2]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

[工程4-12]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-3)とを反応させて化合物(4-10)を得る工程である。[工程4-3]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

[工程4-13]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-4)とを反応させて化合物(4-10)を得る工程である。[工程4-4]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

[工程4-14]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-11)を得る工程である。[工程4-5]と同様の方法で化合物(4-11)を製造することができる。

[工程4-15]

本工程は、化合物(4-11)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-12)を得る工程である。[工程4-6]と同様の方法で化合物(4-12)を製造することができる。

[工程4-16]

本工程は、化合物(4-12)を還元して化合物(4-13)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-13)を製造することができる。

[工程4-17]

本工程は、化合物(4-11)を還元して化合物(4-13)を得る工程である。[工程4-8]と同様の方法で化合物(4-13)を製造することができる。

[工程4-18]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-6)とを反応させて化合物(4-14)を得る工程である。[工程4-9]と同様の方法で化合物(4-14)を製造することができる。

[工程4-19]

本工程は、化合物(4-14)を還元して化合物(4-15)を得る工程である。[工程4-10]と同様の方法で化合物(4-15)を製造することができる。

[工程4-20]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)とを反応させて化合物(4-16)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)等の触媒、例えば、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等のリン配位子および、例えば、ナトリウムtert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)とを反応させることにより化合物(4-16)を得ることができる。化合物(1c-20-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して1.5当量から過剰量用いる。リン配位子は化合物(4-9)に対して0.25当量から1.5当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

[工程4-21]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(4-17)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、例えば、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)等の触媒および、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ピリジン等の塩基存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

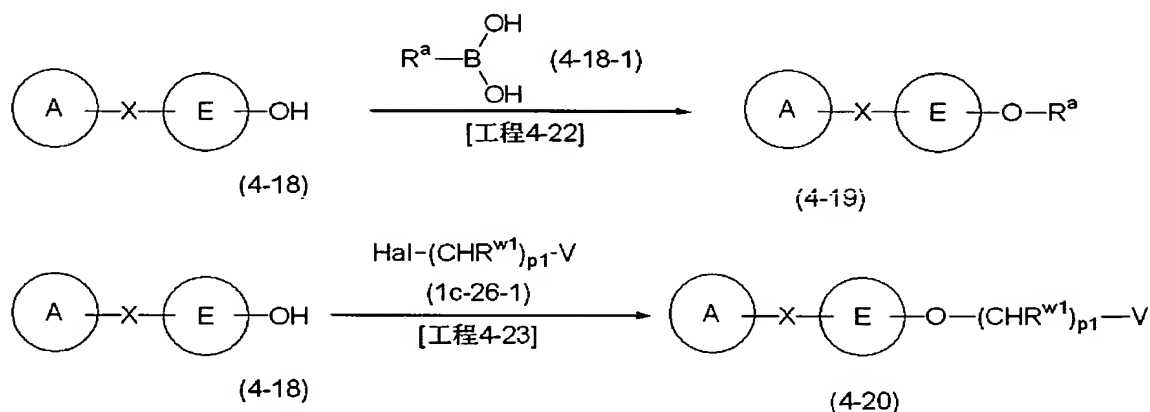
[工程4-20]および[工程4-21]の別法

Eがフリル基またはチエニル基の場合、例えば、ジメチルスルホキシド、N-メチルピ

ロリドン等の溶媒中、例えば、塩化銅(I)等の触媒、例えば、炭酸セシウム等の塩基および2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)とを反応させることにより、それぞれ化合物(4-16)または化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は80℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[製造方法4-3]化合物(I)におけるE上の置換基の変換-2

[0087] [化42]



[0088] [式中、A、X(ただし、Xが式 $\text{---CH}_2\text{---NH---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$ で表される基または式 $\text{---NH---C}_2\text{H}_2\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$ で表される基である場合を除く；nは、0ないし3の整数を意味する)、E、 $\text{R}^a$ 、Hal、 $\text{R}^{w1}$ 、p1およびVは、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4-18-1)および化合物(1c-26-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程4-22]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを反応させて化合物(4-19)を得る工程である。化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-19)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸銅(II)等の銅触媒を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、ジクロロ

メタン、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンを用いる。本反応は好ましくは酸素存在下で行う。良好な結果を得るため、モレキュラーシーブス4Aを添加してもよい。化合物(4-18-1)は化合物(4-18)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(4-18)に対して0.1当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-18)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から50℃であり、反応時間は24時間から5日間である。

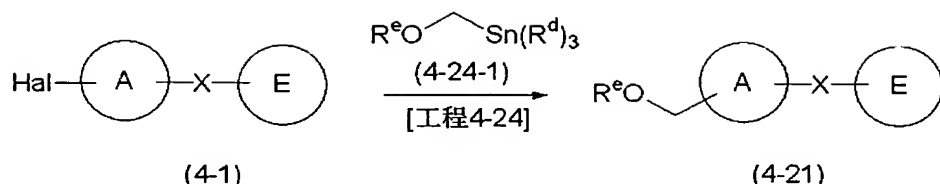
#### [工程4-23]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(4-20)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させることにより化合物(4-20)を得ることができる。良好な結果を得るため、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを添加してもよい。反応温度は室温から160℃であり、反応時間は10分から48時間である。

別法としては、光延反応を用いる手法がある。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(4-18)、化合物(1c-26-1)、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(4-20)を得ることができる。化合物(1c-26-1)は化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。トリフェニルホスフィン(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。ジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[製造方法4-4]化合物(I)におけるA(ただし、Aは少なくとも1個の窒素原子を含む芳香族の5〜10員ヘテロ環式基を意味する。)上の置換基の変換-2

[0089] [化43]



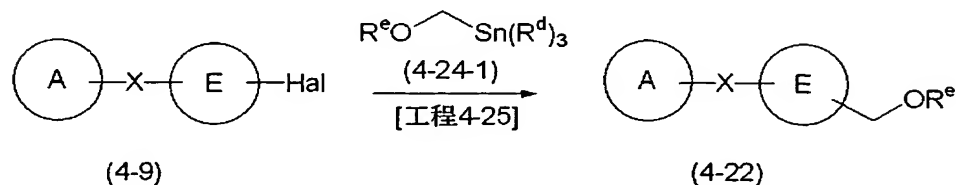
[0090] [式中、A、X(ただし、Xが式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基である場合を除く;nは、0ないし3の整数を意味する)、EおよびHalは、前記定義と同意義を意味する;R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は、同一または異なってC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基を意味する。]

[工程4-24]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-24-1)とを反応させ、化合物(4-21)を得る工程である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、用いる溶媒は出発原料、使用する試薬により異なるが、例えば、N-メチルピロリジノン、1,4-ジオキサン等を用いることができる。触媒として、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を添加してもよい。化合物(4-24-1)は化合物(4-1)に対して1当量から10当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.001当量から0.2当量用いる。リン配位子は化合物(4-1)に対して0.001当量から0.4当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[製造方法4-5]化合物(I)におけるE上の置換基の変換-3

[0091] [化44]



[0092] [式中、A、X(ただし、Xが式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$

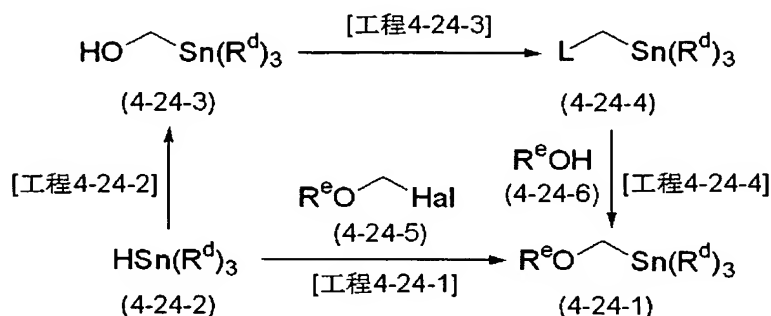
$H_2-(CH_2)_n-$ で表される基である場合を除く;  $n$ は、0ないし3の整数を意味する)、E、Hal、 $R^d$ および $R^e$ は、前記定義と同意義を意味する。]

[工程4-25]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-24-1)とを反応させ、化合物(4-22)を得る工程である。[工程4-24]と同様の方法で化合物(4-22)を製造することができる。

(化合物(4-24-1)の製造方法)

[0093] [化45]



[0094] [式中、L、 $R^d$ および $R^e$ は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4-24-2)、化合物(4-24-5)および化合物(4-24-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程4-24-1]

本工程は、化合物(4-24-2)と化合物(4-24-5)とを反応させ、化合物(4-24-1)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基により化合物(4-24-2)の水素原子を引き抜き、ついで化合物(4-24-5)とを反応させることにより化合物(4-24-1)を得ることができる。化合物(4-24-5)としては、例えば、クロロメチルエチルエーテル、クロロメチルベンジルエーテル等を用いることができる。強塩基は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。化合物(4-24-5)は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は $-78^\circ\text{C}$ から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[工程4-24-2]

本工程は、化合物(4-24-2)とホルムアルデヒド等価体と反応させ、化合物(4-24-3)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウムジイ



ソプロピルアミド等の塩基により化合物(4-24-2)の水素原子を引き抜き、ついでパラホルムアルデヒドとを反応させることにより化合物(4-24-3)を得ることができる。強塩基は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。ホルムアルデヒド等価体は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

#### [工程4-24-3]

本工程は、化合物(4-24-3)の水酸基を脱離基に変換して化合物(4-24-4)を得る工程である。

Lがメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(4-24-3)およびメタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリド等のスルホン酸ハライドを反応させることにより化合物(4-24-4)を得ることができる。有機塩基は化合物(4-24-3)に対して1当量から3当量用いる。スルホン酸ハライドは化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

Lが臭素原子またはヨウ素原子の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン存在下、化合物(4-24-3)に、例えば、四臭化炭素、N-ブロモスクシンイミドまたはN-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を作用させることにより化合物(4-24-4)を得ることができる。トリフェニルホスフィン化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。ハロゲン化剤は化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程4-24-4]

本工程は、化合物(4-24-4)と化合物(4-24-6)とを反応させて化合物(4-24-1)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム等の塩基を用いて化合物(4-24-4)の水素原子を引き抜き、化合物(4-24-6)と反応させることにより化合物(4-24-1)を得ることができる。化合物(4-24-6)は化合物(4-24-4)に対して1当量から10当量用いる。塩基は化合物(4-24-4)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時

間は10分から24時間である。

[実施例]

本発明に係る化合物は、例えば以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

製造例A-1. 2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸

2, 6-ジクロロ-ニコチン酸(0. 38g, 2mmol)およびヨウ化銅(I) (720mg, 3. 8mmol)を-78℃で封管中の液体アンモニア(約20mL)に加え、25時間加温(油浴の温度は115℃)した。油浴の温度を125℃に上げ、さらに14時間30分加温した。反応混合物を室温に戻し、アンモニアを留去した。メタノールを加えて不溶物を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物(0. 25g, 1. 45mmol, 72%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.63 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.55 (2H, brs), 8.02 (1H, d,  $J=8.0$  Hz).

製造例A-2. 2-アミノ-ニコチン酸 メチルエステル

2-アミノ-ニコチン酸(10. 0g, 72. 4mmol)をメタノール(200mL)および硫酸(10mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下35時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(5. 26g, 34. 6mmol, 48%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, ddd,  $J=1.1, 4.8, 7.7$ Hz), 8.13 (1H, dd,  $J=1.6, 7.7$ Hz), 8.22 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8$ Hz).

製造例A-3. 2-アミノ-5-ニトロ-ニコチン酸 メチルエステル

製造例A-2に記載の2-アミノ-ニコチン酸 メチルエステル(1. 00g, 6. 57mmol)を0℃で硝酸(0. 7mL)および硫酸(2. 6mL)の混合溶液に溶解し、0℃で40分、室温で19時間攪拌した後、さらに70℃で4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出

し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にメタノールを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(459mg, 2.33mmol, 35%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.86 (3H, s), 8.14 (1H, brs), 8.62 (1H, brs), 8.68 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 9.04 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ).

#### 製造例A-4. 2-アミノ-6-クロロニコチン酸

2, 6-ジクロロニコチン酸(40g(純度90%), 0.19mol)、アセトアミド(80g, 1.4mol)、炭酸カリウム(78g, 0.56mol)、塩化銅(I)(0.93g, 9.4mmol)およびキシレン(80mL)の混合物にトリス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミン(3.0mL, 9.4mmol)を加え、145℃で終夜攪拌した。放冷後、反応液に塩化銅(I)(0.46g, 4.6mmol)を加え、145℃で終夜攪拌した。反応液を105℃に冷却した後、水(100mL)を加え、同温で1時間攪拌し、室温まで放冷した。5N塩酸(150mL)を加え、クエン酸水溶液で中和後、酢酸エチルを加えセライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、酢酸エチル-ヘキサン系より再結晶を行い、標記化合物(1.4g, 8.3mmol, 4.5%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.61 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, brs), 8.01 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

#### 製造例A-5. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-ニコチン酸

エチレングリコール(0.50mL)に水素化ナトリウム(70mg, 1.7mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(I)および2-アミノ-6-クロロニコチン酸(30mg, 0.17mmol)を加え、110℃で3時間攪拌後、さらに80℃で終夜攪拌した。放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよびアンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(14mg)を得た。

#### 製造例A-6. 2-アミノ-6-エトキシニコチン酸

エタノール(0.50mL)および2-アミノ-6-クロロニコチン酸(30mg, 0.

17mmol)から製造例A-5と同様の手法により、標記化合物(35mg)を得た。

製造例A-7. 2-アミノ-6-イソプロポキシニコチン酸

イソプロパノール(0.50mL) および2-アミノ-6-クロロニコチン酸 (30mg, 0.17mmol)から製造例A-5と同様の手法により、標記化合物(60mg)を得た。

製造例A-8. 2-アミノ-6-クロロニコチン酸 メチル エステル

メタノール(50mL)に氷冷下で濃硫酸 (25mL)と製造例A-1 (またはA-4)に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸 (4.3g, 25mmol)を加え、70℃で5時間攪拌した。放冷後、炭酸水素ナトリウム(90g)水溶液を加えて中和した。生成した固体をろ過し標記化合物(3.2g, 17mmol, 68%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.88(3H, s), 6.62(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

製造例A-9. トリブチルーメトキシメチルスズ

ジイソプロピルアミン(9.4mL, 67mmol)、テトラヒドロフラン(150mL)の混合物に-78℃で $n$ -ブチルリチウム(2.4M  $n$ -ヘキサン溶液、25mL、61mmol)を滴下し、同温で30分間攪拌した。同温で水素化トリブチルスズ(16mL、61mmol)を滴下後、氷冷下30分間攪拌した。反応液を-78℃とし、クロロメチル メチル エーテル(4.6mL、61mmol)を滴下後、徐々に室温まで昇温した。反応液に水(100mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=30/1)にて精製し、標記化合物(18g, 0.52mmol, 86%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.88-0.93(15H, m), 1.26-1.35(6H, m), 1.47-1.55(6H, m), 3.30(3H, s), 3.71(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

製造例A-10. 2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸 メチル エステル

製造例A-8に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸 メチル エステル(1.4g, 7.6mmol)、製造例A-9に記載のトリブチルーメトキシメチルスズ(3.1g, 9.1mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(440mg, 0.38mmol)、 $N$ -メチルピロリジノン(20mL)の混合物を130℃で3.5時間攪拌した。反応液を放冷し、氷冷

下フッ化カリウム水溶液と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル＝2/1）にて精製し、標記化合物（0.93g, 4.7mmol, 63%）を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.47(3H, s), 3.88(3H, s), 4.41(2H, s), 6.74(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

#### 製造例A-11. 2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸

製造例A-10に記載の2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸 メチル エステル（2.9g, 15mmol）、テトラヒドロフラン（30mL）、メタノール（7.5mL）、水（7.5mL）の混合物に、水酸化リチウム1水和物（1.2g, 29mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸（1.7mL, 29mmol）を加え、減圧下溶媒溜去した。シリカゲルを用いてろ過（メタノール/酢酸エチル＝1/3）し、減圧下溶媒溜去後、残渣を水で洗浄し、標記化合物（2.1g, 12mmol, 80%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.32(3H, s), 4.29(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.16(2H, br s), 8.02(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

#### 製造例A-12. 2-(2-シアノエチル)-3,3-ジアミノプロペノイックアシッド エチル エステル

（1-エトキシホルムイミドイル）1-アセティックアシッド エチルエステル塩酸塩（50g, 0.26mol）をアンモニア-エタノール溶液（300mL; 室温にて、アンモニアガスをエタノールに飽和させて調製した）に懸濁し、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、析出した塩を濾去、そのろ液を室温にて1/3の量になるまで減圧濃縮した。このろ液に塩酸-メタノール（130mL; 塩酸含有量7.5%）を加え、減圧濃縮することにより3,3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩（40g, 0.24mol, 92%）を固体として得た。

得られた3,3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩（2.2g, 13.2mmol）をテトラヒドロフラン（40mL）に懸濁し、トリエチルアミン（2mL, 14.3mmol）およびアクリロニトリル（1.2mL, 19.3mmol）を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、生じたトリエチルアミン塩酸塩を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物（0.6g, 3

. 3mmol, 25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.42–2.49 (2H, m), 2.50–2.57 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.22 (2H, brs), 6.45 (2H, brs).

製造例A-13. 2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチン酸エチルエステル

製造例A-12に記載の2-(2-シアノエチル) 3, 3-ジアミノプロペノイック酸エチルエステル(0. 55g, 3mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液を水素化ナトリウム(208mg, 5. 2mmol, 60% in oil)のテトラヒドロフラン(7mL)懸濁液に滴下し、加熱還流下、19時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物の粗精製物(0. 188g, 1mmol, 34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.27 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.28–2.34 (2H, m), 2.46–2.52 (2H, m), 4.14 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

製造例A-14. 2, 6-ジアミノニコチン酸エチルエステル

製造例A-13に記載の2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチン酸エチルエステル(4. 5g, 24. 6mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(5. 6g, 24. 7mmol)を加え、室温で40分攪拌した。次に反応液を濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して目的物の固体を得た。この固体をヘキサンで洗い、乾燥して標記化合物(3. 1g, 17. 1mmol, 69. 5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.35 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.60 (2H, brs), 5.82 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

製造例A-15. 2, 6-ジアミノニコチン酸

製造例A-14に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸エチルエステル(2g, 11mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、エタノールを留去して濃縮し、残留物を氷冷し、1N塩酸で中和した。析出した固体を濾取し、水洗した後、乾燥して標記化合物(1.72g, 11mmol, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.70 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.31 (2H, brs),

6.58–7.12 (1H, brs), 7.62 (1H, d,  $J=8.4$ Hz).

製造例A-16. 2-アミノ-6-ビニル-ニコチン酸メチルエステル

2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸メチルエステル(2.95g, 15.8mmol)、  
ビニルトリー-*n*-ブチルチン(5.01g, 15.8mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)  
パラジウム(0)(1.83g, 1.58mmol)をキシレン(15mL)に懸濁させ、130℃で1時  
間加温した。反応混合物を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、その混合物をセライ  
トを用いてろ過した後、そのろ液を分配した。その有機層を分離し、溶媒を減圧留去  
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(1.87g, 10.  
5mmol, 66%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.81 (3H, s), 5.54 (1H, dd,  $J=1.6, 10.4$   
Hz), 6.24 (1H, dd,  $J=1.6, 17.2$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J=10.4, 17.2$  Hz), 6.76 (1H, d,  
 $J=8.0$  Hz), 7.16 (1H, brs), 8.04 (1H, d,  $J=8.0$  Hz).

製造例A-17. 2-アミノ-6-(2-シアノエチル)-ニコチン酸メチルエ  
ステル

2-アミノ-6-ビニル-ニコチン酸メチルエステル(760mg, 4.26mmol)  
のテトラヒドロフラン(76mL)溶液に、食塩-氷浴冷却下、内温-5℃以下でジエチル  
アルミニウムシアニドのトルエン溶液(12.8mL, 12.8mmol)を滴下し、その後徐々  
に室温に戻し終夜攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチル  
に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで  
乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、  
標記化合物(180mg, 0.878mmol, 21%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.80 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.97 (2H, t,  $J=7.2$  Hz),  
3.88 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=8.0$  Hz) 8.07 (1H, d,  $J=8.0$  Hz).

製造例A-18. 2-アミノ-6-(2-シアノエチル)-ニコチン酸 アシッド

2N-水酸化ナトリウム溶液(5mL)とメタノール(5mL)の混合溶媒に2-アミノ-6-(2-  
シアノエチル)-ニコチン酸メチルエステル (90mg, 0.439mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。その混合溶液を5N-塩酸で中和した後、酢酸エチ  
ルで抽出した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去

し、標記化合物(68mg, 0.355mmol, 81%)を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.86 (4H, bs), 6.54 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, bs), 7.98 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

製造例A-19. 2-アミノ-6-(2-エトキシビニル)-ニコチン酸メチルエステル

エチルエチニルエーテル(3.6g, 25.7mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、氷冷下カテコールボラン(3.08g, 25.7mmol)を加えた。すぐに冷浴を取り除き、その反応混合液を室温まで戻し、ついで加熱還流下において1.5時間攪拌した。その反応混合液を室温まで戻し、その混合液に2-アミノ-6-クロロニコチン酸メチルエステル(1.6g, 8.57mmol)、水酸化ナトリウム粉末(1.13g, 28.3mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.99g, 0.857mmol)そしてジオキサン(20mL)を加え、加熱還流下において2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(1.30g, 5.85mmol, 68%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 3.95 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.75 (1H, d,  $J=12.8\text{ Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.02 (2H, brs), 7.63 (1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

製造例A-20. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエチル)-ニコチン酸メチルエステル

2-アミノ-6-(2-エトキシビニル)-ニコチン酸メチルエステル(1.07g, 4.81mmol)を5N-塩酸(25mL)、エタノール(20mL)そしてテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、加熱還流下において3時間攪拌した。その反応混合物を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、その反応混合物にソジウムボロハイドライド(1g, 26.5mmol)を加え、室温にて20分間攪拌した。その反応混合液に酢酸エチルを加え、セライトを用いたろ過を行った。そのろ液を分配した。その有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(350mg, 1.92mmol, 40%)を褐色油状物として得た。



$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.72 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.71 (2H, q,  $J=6.8$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.66 (1H, t,  $J=6.8$ Hz), 6.53 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.12 (2H, brs), 7.95 (1H, d,  $J=8.0$ Hz).

製造例A-21. 2-アミノ-6-(2-フルオロエチル)-ニコチン酸メチルエステル

(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)スルファートリフルオリド(2.39g, 10.8mmol)のジクロロメタン溶液(30mL)をドライアイス-メタノール浴で冷却し、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエチル)-ニコチン酸メチルエステル(50mg, 0.255mmol)を滴下した。滴下後すぐに冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応溶液に、水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(4mg, 0.020mmol, 7.9%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.97 (2H, td,  $J=6.0, 26.0$  Hz), 3.80 (3H, s), 4.77 (2H, td,  $J=6.0, 47.2$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.16 (2H, bs), 8.00 (1H, d,  $J=8.0$  Hz).

製造例A-22. 2-アミノ-6-(2-フルオロエチル)-ニコチン酸

2-アミノ-6-(2-フルオロエチル)-ニコチン酸メチルエステル(77mg, 0.387mmol)を2N-水酸化ナトリウム水溶液(5mL)とメタノール(5mL)に溶解し室温で20分間攪拌した。その混合溶液を5N-塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去して標記化合物(64mg, 0.348mmol, 90%/純度65%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.97 (2H, td,  $J=6.0, 26.0$  Hz), 4.77 (2H, td,  $J=6.0, 47.2$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=8.0$  Hz).

製造例A-23. トリブチルエトキシメチルスズ

製造例A-9と同様の方法で、クロロメチルエチルエーテル(1.1mL, 12mmol)から標記化合物(2.8g, 8.0mmol, 67%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87-0.92(15H, m), 1.16(3H, t,  $J=7.0$ Hz), 1.26-1.35(6H, m), 1.43-1.55(6H, m), 3.36(2H, q,  $J=7.0$ Hz), 3.74(2H, t,  $J=6.5$ Hz).

製造例A-24. 2-アミノ-6-エトキシメチル-ニコチン酸 メチル エステル

製造例A-10と同様の方法で、製造例A-23に記載のトリブチル-エトキシメチル-スズ (2.0g, 6.3mmol)と製造例A-8に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸 メチル エステル(0.80g, 4.3mmol)から標記化合物(0.35g, 1.7mmol, 39%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.61(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.88(3H, s), 4.45(2H, s), 6.41(2H, br s), 6.78(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

製造例A-25. 2-アミノ-6-エトキシメチル-ニコチン酸

製造例A-11と同様の方法で、製造例A-24に記載の2-アミノ-6-エトキシメチル-ニコチン酸 メチル エステル (330mg, 1.6mmol)から標記化合物(180mg, 0.92mmol, 57%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.15(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.51(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.33(2H, s), 6.64(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.02(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

製造例A-26. トリブチル-イソプロポキシメチル-スズ

イソプロパノール(2mL)とテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、氷冷下水素化ナトリウム(66%, 58mg, 1.6mmol)を加えた後、室温で20分間攪拌した。反応液に氷冷下、文献(Synthetic Communications, Vol. 24, No. 8, pp. 1117-1120)に準じて合成されるトリブチル-ヨードメチル-スズ(230mg, 0.53mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴下後、N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(20mL)とジエチルエーテル(50mL)に分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=30:1)にて精製し、標記化合物(63mg, 0.17mmol, 32%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87-0.91(15H, m), 1.11(6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.26-1.35(6H, m), 1.47-1.53(6H, m), 3.28-3.31(1H, m), 3.69(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

製造例A-27. プトキシメチル-トリブチル-スズ

製造例A-26と同様の方法で、トリブチルーヨードメチルースズ(250mg, 0.58mmol)から標記化合物(220mg, 0.58mmol, 99%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87-0.93(18H, m), 1.26-1.38(8H, m), 1.47-1.55(8H, m), 3.30(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ).

#### 製造例A-28. トリブチループロポキシメチルースズ

製造例A-26と同様の方法で、トリブチルーヨードメチルースズ(280mg, 0.65mmol)から標記化合物(230mg, 0.63mmol, 97%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87-0.91(18H, m), 1.26-1.35(6H, m), 1.47-1.58(8H, m), 3.27(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ).

#### 製造例A+-1. ソジウム 4-(((2-アミノピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-フェノレート

4-ヒドロキシベンズアルデヒド(10g, 81.9mmol)のメタノール(45mL)溶液に、ラネーニッケル(3g)および7Nアンモニア水溶液(45mL)を加え、水素雰囲気下(1気圧)、室温で21時間撹拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮し、4-アミノメチルフェノール(10g、定量的)を薄緑色固体として得た。

次に、2-アミノニコチン酸(3.0g, 21.7mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液を氷水で冷却し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(3.51g, 26mmol)、(3-ジメチルアミノプロピル)-エチルカルボジイミド(4.04g, 26mmol)および得られた4-アミノメチルフェノール(3.0g, 21.7mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液を加え、その温度で18時間撹拌した。反応液を食塩水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、NHシリカゲルを用いて濾過を行い、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール(90mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム(17.8mL, 17.8mmol)を加え、室温で1時間半撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、標記化合物(5.66g)を淡黄色固体として得た。

#### 製造例A+-2. (6-アミノ-5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

6-アミノニコチン酸(270mg, 2.0mmol)およびC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(400mg, 1.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(870mg, 2.0mmol)およびトリエチルアミン(0.50mL, 3.6mmol)を加え、60℃で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10:1)にて精製し、6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)-メチルニコチナミド(270mg, 0.79mmol, 43.9%)を得た。

得られた6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)-メチルニコチナミド(270mg, 0.79mmol)にジ-tert-ブチルジカルボネート(210mg, 0.94mmol)およびtert-ブチルアルコール(15mL)を加え、室温で16.5時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(250mg, 0.54mmol, 68.3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.55–6.59 (1H, m), 6.78–6.82 (1H, m), 6.88–7.00 (4H, m), 7.36–7.44 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, s), 9.14 (1H, t, J=5.6Hz), 10.1 (1H, s).

#### 製造例A+-3. (6-アミノ-5-((5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-メチル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

製造例A+-2に記載の(6-アミノ-5-((5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(125mg, 0.27mmol)とヨウ化メチル(43mg, 0.29mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(12mg, 0.29mmol, 60% in oil)を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢

酸エチル=4:1ついで2:1)で精製し、標記化合物(87mg, 0.19mmol, 70.5%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.46 (9H, s), 3.31 (3H, s), 4.53 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.86–7.00 (3H, m), 7.36–7.44 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.80 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.22 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

製造例A+-4. (6-アミノ-5-((5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバモイルメチル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

6-アミノニコチン酸アシッド(340mg, 2.4mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(450mg, 2.2mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.1g, 2.4mmol)およびトリエチルアミン(0.62mL, 4.4mmol)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、6-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(210mg, 0.65mmol, 29.5%)を得た。

次に、製造例A+-2と同様の手法により、得られた6-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(210mg, 0.65mmol)から5-((5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(120mg, 0.28mmol, 43.0%)を無色油状物として得た。

この油状物(60mg, 0.14mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に水素化ナトリウム(6.8mg, 0.14mmol, 60% in oil)およびブROMアセトアミド(23mg, 0.16mmol)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ

サン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、標記化合物(23mg, 0.047mmol, 33.5%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (9H, s), 4.04 (2H, s), 4.49–4.54 (4H, m), 6.69 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, s), 7.16–7.30 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.10–8.16 (1H, m), 8.68–8.73 (1H, m), 9.13 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

製造例A+-5. 6-クロロ-N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド

6-クロロニコチン酸(100mg, 0.58mmol)、トリエチルアミン(0.194mL, 1.39mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(308mg, 0.696mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例59に記載のC-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(142mg, 0.695mmol)を加え、室温で15時間10分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(0.14g, 0.39mmol, 67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.42 (2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.02 (2H, s), 5.99–6.09 (1H, m), 6.16–6.18 (1H, m), 6.56 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, brs), 6.64–6.68 (2H, m), 6.78–6.83 (1H, m), 6.91–6.94 (1H, m), 6.96–7.02 (1H, m), 7.27–7.33 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

製造例A+-6. 2-(エトキシメチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

2-アミノニコチン酸(3245mg, 23.49mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に、製造例24に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(5305mg, 25.84mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(12.49g, 28.19mmol)およびトリエチルアミン(7.86mL, 56.38mmol)を加え、室温にて2日間攪拌し

た。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、そして飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去して、2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(4999mg, 15.36mmol, 65%)を粗生成物として得た。

得られた2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(602mg, 1.85mmol)のエタノール(40mL)溶液に、5, 5-ジメチルヒダントイン(260mg, 2.04mmol)、37%ギ酸水溶液(3.00mL, 23.6mmol)を加え加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(430mg, 1.12mmol, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.03 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.48 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.90 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.06–7.14 (3H, m), 7.33–7.38 (2H, m), 7.94 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 9.16–9.20 (1H, m).

#### 製造例A+-7. 2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

2-クロロニコチン酸(1182mg, 7.50mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、製造例24に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン(1693mg, 8.25mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(3987mg, 9.0mmol)およびトリエチルアミン(2.5mL, 18.0mmol)を加え、60℃にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1181mg, 3.43mmol, 46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.51 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.07–7.16 (3H, m), 7.30–7.45 (2H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 9.20

(1H, t, J=5.2Hz).

製造例A+-8. N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-(エトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

6-アミノニコチン酸アシッド (130mg, 0.941mmol) および製造例1に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン (201mg, 0.941mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(624mg, 1.41mmol) およびトリエチルアミン(394  $\mu$ l, 2.82mmol)を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、白色の不溶物をろ取し、6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド(202mg, 0.606mmol, 64%)を得た。

得られた6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド(200mg, 0.556mmol)のエタノール(10mL)溶液に5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン(85mg, 0.66mmol) および37%ホルムアルデヒド水溶液(1mL)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(95mg, 0.243mmol, 40%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 3.55 (2H, q, J=7.0Hz), 4.56 (2H, d, J=5.5Hz), 4.84 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.68 (1H, brs), 6.14 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J=8.8Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.35 (4H, m), 7.27-7.44 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.54 (1H, d, J=2.4Hz).

製造例A+-9. 2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-3に記載の2-アミノ-5-ニトロニコチン酸アシッドメチルエステル(48.4mg, 0.245mmol)、水酸化リチウム一水和物(10.3mg, 0.245mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0.1mL)および水(0.1mL)の混合溶媒に溶解し、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、2-アミノ-5-ニトロニコチン酸



アシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られた2-アミノ-5-ニトロニコチン酸アシッドのリチウム塩、C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン(60mg, 0.29mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(162mg, 0.367mmol)およびトリエチルアミン(103 $\mu$ l, 0.735mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(87mg, 0.24mmol, 96%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.49 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 9.51 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

製造例A+-10. 2, 5-ジアミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-9に記載の2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(74mg, 0.20mmol)、鉄粉(56mg, 1.0mmol)および塩化アンモニウム(21mg, 0.40mmol)をエタノール(2mL)および水(0.5mL)の混合溶媒に懸濁し、60℃で3時間攪拌した後、90℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いて精製し、標記化合物(54.4mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 341.26( $\text{MH}^+$ )

製造例A+-11. 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-1に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸アシッド(400mg, 2.31mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.78mL, 5.6mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム

ヘキサフルオロホスフェート(1. 23g, 2. 8mmol)および製造例35に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン(572mg, 2. 8mmol)を加え、室温で13時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(380mg, 1. 05mmol, 46%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.47 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.07–7.17 (3H, m), 7.36–7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9.11 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

製造例A+-12. 2-アミノ-6-(2-アミノエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-11に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(150mg, 0. 417mmol)、エタン-1, 2-ジアミン(418  $\mu\text{l}$ , 6. 25mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混合溶液に溶解し、120°Cで15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にテトラヒドロフランおよびNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(95mg, 0. 25mmol, 59%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.64 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.16–3.22 (2H, m), 4.41 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.48 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, brs), 6.72 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, s), 7.08 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, dd,  $J=7.3, 8.6\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

製造例A+-13. 2-アミノ-6-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-12に記載の2-アミノ-6-(2-アミノエチルアミノ)-N-(5-フェノキ

シーチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(25mg, 65  $\mu$ mol)、4-フルオロニトロベンゼン(7.6  $\mu$ l, 71  $\mu$ mol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(22.7  $\mu$ l, 130  $\mu$ mol)をジメチルスルホキシド(0.5mL)に溶解し、室温で3.5時間攪拌した後、70℃で15.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物(23mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 505.37(MH<sup>+</sup>)

製造例A+-14. 2-アミノ-6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-11に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(170mg, 0.46mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(54mg, 0.046mmol)およびキシレン(5mL)の混合物に、1-エトキシビニル(トリn-ブチル)チン(0.47mL, 1.4mmol)を加え、130℃で2.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(150mg, 0.38mmol, 82%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 3.93 (2H, q, J=7.0Hz), 4.35 (1H, d, J=1.8Hz), 4.65 (2H, d, J=5.3Hz), 5.37 (1H, d, J=1.8Hz), 6.30-6.32 (3H, m), 6.39 (1H, d, J=3.7Hz), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.1Hz).

製造例A+-15. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-6-トリブチルスタニル-ニコチナミド

製造例A+-11に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(1.1g, 3.0mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラ

ジウム(0) (170mg, 0.15mmol) およびキシレン(5mL)の混合物に、ビス(トリn-ブチルチン) (9.1mL, 18mmol)を加え、135℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製後、得られた粗精製物を0℃に冷却したヘキサンで洗うことにより、標記化合物(600mg, 0.98mmol, 33%)を、無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.86–0.90 (9H, m), 1.05–1.09 (6H, m), 1.27–1.36 (6H, m), 1.50–1.58 (6H, m), 4.64 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.26–6.30 (4H, m), 6.38 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.73–6.74 (2H, m), 7.08–7.12 (3H, m), 7.31–7.36 (3H, m).

製造例A+-16. 2-アミノ-5-ヨード-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-5と同様の手法により、2-アミノニコチン酸アシッド、製造例24に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミンから得た2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(250mg, 0.768mmol)およびN-ヨードスクシンイミド(190mg, 0.845mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、室温で16時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(45mg, 0.10mmol, 13%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.45 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, s), 7.37 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 9.13 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

製造例A+-17. 2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド

製造例Q+-1と同様の手法により、製造例130に記載の3-アミノメチルフェノール(0.60g, 4.9mmol)および2-アミノニコチン酸アシッド(0.67g, 4.9mmol)から標記化合物(0.63g, 2.6mmol, 53%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.34 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.56–6.61 (2H, m), 6.69–6.71 (2H, m), 7.06–7.10 (3H, m), 7.93 (1H, dd,  $J=1.8, 7.8\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.30 (1H, s).

製造例A+-18. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-クロロ-ニコチナミド

製造例Q+-1と同様の手法により、製造例1に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン(0.90g, 4.2mmol)および製造例A-1(またはA-4)に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸(1.5g, 8.4mmol)から標記化合物(0.43g, 1.2mmol, 28%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.33 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 6.61 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.28–7.31 (1H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.41 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, brs), 7.95 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.92–8.95 (1H, m).

製造例A+-19. 5-ブロモ-チオフェン-2-カルバルデヒド オキシム

2-ブロモ-5-ホルミルチオフェン(2.5mL, 21mmol)、ピリジン(25mL)の混合物に氷冷下ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.2g, 32mmol)を加えた後、室温で終夜攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮した後、水(50mL)、酢酸エチル(50mL)そして1N塩酸水溶液(50mL)で分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘプタン-酢酸エチル(30:1)にて洗い標記化合物(4.3g, 21mmol, 98%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.07(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.62(1H, s), 8.35(1H, br s).

製造例A+-20. 5-ブロモ-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例A+-19に記載の5-ブロモ-チオフェン-2-カルバルデヒド オキシム(1.3g, 6.2mmol)とテトラヒドロフラン(15mL)の混合物に室温で酢酸(1.4mL, 25mmol)と無水酢酸(1.5mL, 15mmol)を加えた後、50℃で2時間攪拌し、さらに70℃で8時間攪拌した。その反応混合物を放冷後、減圧下濃縮した。残渣をNH-シリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝8：1）にて精製し、標記化合物（1.0g, 5.4mmol, 88%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.11(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ).

製造例A+-21. C-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-メチルアミン

水素化リチウムアルミニウム(1.6g, 41mmol)とテトラヒドロフラン(45mL)の混合物に、氷冷下で塩化アルミニウム(6.1g, 46mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を $-20^\circ\text{C}$ に冷却し、同温で製造例A+-20に記載の5-ブロモチオフェン-2-カルボニトリル(4.3g, 25mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下した。 $2^\circ\text{C}$ で20分間攪拌後、反応液を $-10^\circ\text{C}$ に冷却し、内温 $0^\circ\text{C}$ 以下を保ちながら、テトラヒドロフラン(300mL)と28%アンモニア水溶液(5mL)を加えた。反応液に無水硫酸マグネシウムを加え、ろ紙を用いてろ過後、減圧下濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、標記化合物(840mg, 4.4mmol, 85%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.99(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.88(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ).

製造例A+-22. 2-アミノ-N-(5-ブロモチオフェン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチンアミド

C-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-メチルアミン(250mg, 1.3mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に氷冷下トリエチルアミン(0.54mL, 3.9mmol)、製造例A-11に記載の2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸(240mg, 1.3mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(690mg, 1.6mmol)を順次加えた後、室温で2日間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、標記化合物(370mg, 1.0mmol, 79%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.67(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.33(1H, br s), 6.38(2H, br s), 6.71(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.79(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.91(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

製造例A+-23. 2-アミノ-N-(4-ブromo-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

製造例A+-22と同様の方法で、製造例A-11に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸(1.2g, 6.3mmol)と4-ブromo-ベンジルアミン塩酸塩(1.5g, 6.9mmol)から標記化合物(1.9g, 5.4mmol, 86%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.55(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.30(1H, br s), 6.39(2H, br s), 6.70(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.22(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.48(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

製造例A+-24. 2-アミノ-N-(4-((Z)-2-エトキシ-ビニル)-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

WO02/018368に準じて合成される(2-エトキシ-ビニル)-トリブチルスズ(37mg, 0.10mmol)、製造例A+-23に記載の2-アミノ-N-(4-ブromo-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド(30mg, 0.086mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(6.5mg, 0.021mmol)、酢酸パラジウム(0.96mg, 0.0043mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(24mg, 0.086mmol)、*N*-メチルピロリジノン(1mL)の混合物を125℃で1時間攪拌した。反応液を放冷し、氷冷下フッ化カリウム水溶液を加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、標記化合物(12mg, 0.035mmol, 35%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36(3H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.45(3H, s), 3.99(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.39(2H, s), 4.55(2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.21(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.21-6.23(2H, m), 6.40(2H, br s), 6.68(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.57-7.59(3H, m).

製造例A+-25. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチンアミド

2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸(500mg, 2.74mmol)、3-ヒドロキシベンジルアミン(405mg, 3.29mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメ

チルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.33mg, 3.01mmol)そしてトリエチルアミン(555mg, 5.48mmol)をジメチルスルホキシド(20mL)に加え、60℃で15分間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液した。水層を酢酸エチルで1回抽出し、酢酸エチル層を合わせ溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから固体化させ標記化合物(490mg, 1.71mmol, 62.2%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.34 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.35 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.61 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.70 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=8.0, 8.0$  Hz), 7.13 (2H, brs), 7.99 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.91 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 9.31 (1H, s).

#### 製造例A+-26. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド

製造例A+-25と同様の手法により、2-アミノ-6-メトキシメチルコチニックアシッド(500mg, 2.74mmol)、4-ヒドロキシベンジルアミン(506mg, 4.11mmol)から標記化合物(506mg, 1.76mmol, 64.3%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.34 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.30 (2H, d,  $J=6.0$ ), 6.59 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.70 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.12 (2H, brs), 7.95 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.84 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 9.27 (1H, s).

#### 製造例AA-1. 3, 5-ジアミノ-ピラジン-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル

窒素雰囲気下、3, 5-ジアミノ-6-クロロ-ピラジン-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル(8.00g, 39.5mmol)のテトラヒドロフラン溶液(150mL)に0℃でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.28g, 1.98mmol)、ギ酸(2.24mL, 59.3mmol)、トリエチルアミン(16.5mL, 119mmol)を加えた後、125℃で12時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、固体が析出した。その固体をろ取し、標記化合物(10.7g、定量的)を白色固体の粗体として得た。



$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.70(3H, s), 6.95(2H, brs), 7.21(1H, s).

製造例AA-2. 3, 5-ジアミノピラジン-2-カルボキシリク アシッド

製造例AA-1に記載の3, 5-ジアミノピラジン-2-カルボキシリク アシッド メチル エステル(10. 0g, 59. 5mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)、メタノール(10mL)、水(10mL)混合溶媒に室温で水酸化リチウム水和物(2. 50g, 59. 5mmol)を加えた。室温で17時間攪拌した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え、さらに加熱還流下4. 5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5規定塩酸水溶液と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物(3. 34g、36%)を白色固体の粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.93(2H, brs), 7.20(1H, s).

製造例B-1. 4-アミノ-5-ヒドロキシカルボニル-2-n-プロピルアミノピリミジン

4-アミノ-2-クロロ-5-シアノピリミジン(300mg, 1. 94mmol)とn-プロピルアミン(5g, 84. 6mmol)を混合し、60℃で10時間攪拌した。反応溶液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-プロピルアミノ体(300mg, 1. 69mmol, 101%)を褐色固体として得た。この固体を濃硫酸(3mL)と水(3mL)に懸濁させ、130℃で1. 5時間攪拌した。その混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、水層を酢酸エチルで洗浄した。次いで、その水層をクエン酸で中和し、酢酸エチル-メタノール混合溶媒で抽出した。その有機層を分離した後、溶媒を留去し、標記化合物(44mg, 0. 224mmol, 12%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.49 (2H, qt,  $J=7.2, 7.2$  Hz), 3.18 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.98 (2H, bs), 8.14 (1H, bs), 8.35 (1H, s).

製造例C-1. 2-シアノ-3-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル カリウム塩

シアノ酢酸 エチルエステル(13. 2g, 117mmol)およびギ酸 エチルエステル(30g、405mmol)のエタノール(20mL)溶液をカリウムエトキシド(9. 8g、116mmol)のエタノール(180mL)溶液に加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取、乾燥して標記化合物(18g、100mmol, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.96 (2H, q,

J=7.2Hz), 9.18 (1H, s).

製造例C-2. 1-(ピロリジノ)-2-(2-カルボトキシ-2-シアノエチレン)シクロペンテン

製造例C-1に記載の2-シアノ-3-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル カリウム塩(18g, 0.1mol)をジクロロメタン(80mL)に溶解し、5塩化リン(20.9g, 0.1mol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタンを留去して得られた残渣を減圧蒸留に付し、エチル (クロロメチレン)シアノアセテート(9.5g, 56mmol)を得た。

得られたエチル (クロロメチレン)シアノアセテート(9.5g, 56mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液を1-ピロリジノシクロペンテン(10.2g, 74mmol)およびトリエチルアミン(10mL, 72mmol)のジクロロメタン(200mL)溶液に-20℃から-25℃で攪拌しながら滴下した。室温で50分攪拌し、水(20mL)を加えてさらに5分攪拌した。反応混合物を分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物(6g, 23mmol, 23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.76–1.86 (2H, m), 1.86–2.04 (4H, m), 2.73 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.60–3.71 (4H, m), 4.09 (2H, q, J=7.2Hz), 7.97 (1H, brs).

製造例C-3. 1-アミノ-2-(2-カルボトキシ-2-シアノエチレン)シクロペンテン

製造例C-2に記載の1-(ピロリジノ)-2-(2-カルボトキシ-2-シアノエチレン)シクロペンテン(6g, 23mmol)をアンモニアで飽和させたエタノール(75mL, アンモニアガスを用いて室温にて飽和させた)に溶解し、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮して標記化合物(4.8g, 23mmol, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74–1.83 (2H, m), 2.48–2.54 (2H, m), 2.72–2.78 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 8.09–8.47 (1H, brs).

製造例C-4. 2-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例C-3に記載の1-アミノ-2-(2-カルボエトキシ-2-シアノエチレン)シクロペ

ンテン(0.8g, 3.9mmol)をエタノール(27mL)に溶解し、ナトリウムエトキシド(0.12g, 1.8mmol)を加え、加熱還流下、16時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、標記化合物(0.63g, 3.1mmol, 79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.04–2.13 (2H, m), 2.79–2.88 (4H, m), 4.32 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.16–6.32 (2H, brs), 7.96 (1H, s).

製造例C-5. 2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド

製造例C-4に記載の2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(0.2g, 0.97mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(7.5mL)を加えて100℃にて30分加熱した。反応液を室温まで戻した後氷冷し、1N塩酸で中和した。析出した固体を濾取、水洗した後乾燥して標記化合物(143mg, 0.8mmol, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.94–2.03 (2H, m), 2.71–2.76 (4H, m), 7.84 (1H, s).

製造例D-1. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド

5-アミノ-2-クロロピリジン(10g, 0.078mol)およびオキザルアセティックアシッド ジエチルエステル(14.7g, 0.078mol)を90℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルを加え、析出した黄色固体を濾過により取り除き、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、2-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)-プト-2-エンジオイックアシッド ジエチルエステル(4.8g, 21%)を黄色油状物として得た。

得られた2-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)-プト-2-エンジオイックアシッド ジエチルエステル(4.8g, 16.1mmol)をDowtherm A(ダウサーム A; 商標)(300mL)に加え、210℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンを加え析出した固体を集め、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより6-クロロ-4-ヒドロキシ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(1.38g, 34%)

を薄茶色固体として得た。

得られた6-クロロ-4-ヒドロキシ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド エチルエステル(502mg, 1.99mmol)にチオニルクロリド(10mL)を加え、加熱還流下、7時間攪拌した。過剰のチオニルクロリドを減圧下留去し、4, 6-ジクロロ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド エチルエステル(522mg, 97%)を薄茶色固体として得た。窒素雰囲気下、得られた固体の一部(200mg, 0.738mmol)をジメチルスルホキシド(30mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(171mg, 0.148mmol)およびギ酸ナトリウム(251mg, 3.69mmol)を加え、100℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド エチルエステル(49mg, 33%)を無色固体として得た。

得られた固体をメタノール(1.0mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.3mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、1N塩酸を用いて、pHを3から4に調整し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(29mg, 69%)を白色固体として得た。

#### 製造例E-1. キノリン-6-カルボキシリクアシッド シアノメチルアミド

キノリン-6-カルボキシリクアシッド(500mg, 2.9mmol)およびアミノアセトニトリル塩酸塩(320mg, 3.4mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.5g, 3.48mmol)およびトリエチルアミン(1.2mL, 8.7mmol)を加え、60℃で10分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(420mg, 2.0mmol, 68.9%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.43 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.18–8.22 (1H, m), 8.30–8.35 (1H, m), 8.58

(1H, d, J=1.2Hz), 9.02–9.05 (1H, m), 9.49 (1H, t, J=5.6Hz).

製造例E+-1. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド

実施例E-8で合成したキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド (2.67g, 7.25mmol) にトリフルオロ酢酸 (5mL) およびチオアニソール (3滴) を加え、室温で14時間攪拌し、次いで50℃で4時間攪拌し、最後に70℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (433mg, 22%) を無色固体として得た。

製造例E+-2. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-ブロモフラン-2-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同様の手法により、C-(5-ブロモフラン-2-イル)-メチルアミン (700mg, 4.0mmol) およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド (700mg, 4.0mmol) から標記化合物 (1.0g, 3.0mmol, 75.5%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38–6.41 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=3.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44–8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.23 (1H, t, J=5.6Hz).

製造例E+-3. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミド

製造例89に記載の4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル (472mg, 2.27mmol) を0℃でテトラヒドロフラン (20mL) に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム (430mg, 11.3mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、0℃で水 (430 μl)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (430 μl) および水 (1.29mL) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、溶媒を減圧留去し、(4-アミノメチル-フェニル)-ベンジルアミン (475mg, 2.24mmol, 99%) を油状物として得た。

得られた(4-アミノメチル-フェニル)-ベンジルアミン (162mg, 0.763mmol)、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (132mg, 0.736mmol)、ベンゾトリアゾール-1

ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(506mg, 1.14mmol)およびトリエチルアミン(319  $\mu$ l, 2.29mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(4.0mL)に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(224mg, 0.610mmol, 80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.23 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.18 (1H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.51 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.25–7.34 (4H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=4.1, 8.3\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=1.8, 9.0\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.95 (1H, dd,  $J=1.8, 5.0\text{Hz}$ ), 9.04 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

#### 製造例E+-4. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド

キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ベンジルオキシベンジルアミド (1.3g, 3.6mmol)およびトリフルオロアセティックアシッド(8mL)の混合物に、氷冷下チオアニソール (1.7mL, 14mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル-メタノールにより再結晶し標記化合物(0.64g, 2.3mmol, 64%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.45 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.60–6.63 (1H, m), 6.75–6.77 (2H, m), 7.10 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45–8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ), 9.23 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 9.33 (1H, s).

#### 製造例E+-5. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェニルエチニル-ベンジルアミド

製造例A+-5と同様の手法により(ただし、反応を80℃で行った)、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (1.0g, 5.8mmol)および4-プロモベンジルアミン塩酸塩 (1

. 3g, 5.8mmol)からキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-プロモベンジルアミド (1.3g, 68%)を得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-プロモベンジルアミド (200mg, 0.59mmol)、エチニルベンゼン(0.077mL, 0.70mmol)、ヨウ化銅(I) (触媒量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (68mg, 0.059mmol) およびN-メチルピロリジノン(4mL)の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.31mL, 1.8mmol)を加え、100℃で30分、120℃で50分攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製後、得られた粗精製物をジエチルエーテルで洗うことにより標記化合物(50mg, 0.14mmol, 24%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.57 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.39–7.41 (5H, m), 7.52 (4H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=3.8, 8.1\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.33 (1H, brs).

製造例E+-6. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミド

製造例Q+-1と同様の手法により、製造例120に記載の4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミン(970mg, 5.60mmol)およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(913mg, 5.09mmol)から標記化合物(1.31g, 3.92mmol, 77%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.90–4.02 (4H, m), 4.54 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.69 (1H, s), 7.35–7.40 (4H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.2 (1H, dd,  $J=1.9, 9.0\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ), 9.29 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

製造例E+-7. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ホルミル-ベンジルアミド

製造例E+-6に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミド(1.30g, 3.89mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)、水(

10mL) および硫酸(3mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(700mg, 2.41mmol, 62%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.63 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, t,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 7.88 (2H, dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, dd,  $J=1.8, 4.2\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.97 (1H, s).

製造例E+-8. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ブromoベンジルアミド

製造例Q+-1と同様の手法により、3-ブromoベンジルアミン 塩酸塩(1.3g, 5.8mmol)およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(1.0g, 5.8mmol)から標記化合物(1.4g, 4.0mmol, 70%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.68 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, brs), 7.23 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.31-7.34 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 7.53-7.54 (1H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22-8.24 (1H, m), 8.34 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.99 (1H, dd,  $J=1.8, 4.2\text{Hz}$ ).

製造例E+-9. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ブromoベンジルアミド

製造例Q+-1と同様の手法により、4-ブromoベンジルアミン 塩酸塩(1.3g, 5.8mmol)およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(1.0g, 5.8mmol)から標記化合物(1.3g, 3.9mmol, 68%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.67 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, brs), 7.26-7.29 (2H, m), 7.47-7.51 (3H, m), 8.06 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22-8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.99 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ).

製造例E+-10. キノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ベンジルオキシ-ベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリクアシッド(100mg, 0.577mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.90g, 11.7mmol)を加



え、室温で1時間攪拌した。その後その反応液に製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(2.49g, 11.7mmol)のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(4.31g, 定量的)を白色固体として得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(310mg, 0.84mmol)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)(1.4g, 3.4mmol)、テトラヒドロフラン(10mL)の混合物を、1時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣にジクロロメタンを加えNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、標記化合物(55mg, 0.14mmol, 17%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.93 (2H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 5.09 (2H, s), 6.99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.26–7.44 (7H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=2.1, 8.9\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.94 (1H, dd,  $J=1.6, 4.2\text{Hz}$ ), 10.9 (1H, brs).

#### 製造例F-1. 3-アセチル-4-アミノベンゾイックアシッド メチルエステル

窒素雰囲気下、4-アミノ-3-ヨードベンゾイックアシッド メチルエステル(11.30g, 40.77mmol)のトルエン(300mL)溶液に、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(16.5mL, 48.9mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9422mg, 8.154mmol)を加え、105℃で7時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出し、有機層を水で洗浄後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン280mLに溶解し、2N塩酸(80mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2N水酸化ナトリウム水溶液(80mL)を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で3時間攪拌した。有機層を分離し飽和食塩水で洗浄後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(6.42g, 33.2mmol, 81.4%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

製造例F-2. 4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-シンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル

氷冷下、3-アセチル-4-アミノ-ベンゾイックアシッド メチルエステル(2063mg, 10.68mmol)の酢酸(39mL)溶液に、硫酸(6.5mL)を加え、次いで亜硝酸ナトリウム(922mg, 13.35mmol)の水溶液(6.5mL)を加え、氷冷下1時間、室温で2日間攪拌した。反応混合物を半分量になるまで濃縮し、水を加え、ついで氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを5に調整した。不溶物を濾別後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え固体化させ、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物365mg(1.78mmol, 16.6%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.88 (3H, s), 7.66 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 13.7(1H, brs).

製造例F-3. 4-クロロ-シンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル

4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-シンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル(212mg, 1.04mmol)にチオニルクロリド(5mL, 68.5mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(3滴)を加え、加熱還流下、1.15時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、有機層を氷水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物(192mg, 0.862mmol, 82.9%)を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.97 (3H, s), 8.43 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 9.73 (1H, s).

製造例F-4. シンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル

4-クロロ-シンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル(192mg, 0.863mmol)のジメチルスルホキシド(30mL)溶液にギ酸ナトリウム(70mg, 1.04mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(198mg, 0.702mmol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.21mL, 1.21mmol)を加え、90°Cで1.

5時間撹拌した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチル抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標記化合物（16mg, 0.089mmol, 10%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.97 (1H, dd,  $J=0.8$ , 6.0Hz), 8.42 (1H,  $J=0.8$ , 8.0Hz), 8.59–8.63 (2H, m), 9.43 (1H, dd,  $J=0.8$ , 6.0Hz).

#### 製造例G-1. イソキノリン-6-カルボキシリクアシッド

氷冷した濃硫酸（360g）に五酸化ニリン（40g）を加えて調製した溶液に、氷冷した濃硫酸（20g）に（4-ブロモベンジリデン）-（2, 2-ジエトキシエチル）アミン（4-ブロモベンズアルデヒドより, J. Org. Chem., vol.48, 3344–3346 (1983)に記載の方法で合成した。）（51.4g, 0.189mmol）を加えて調製した溶液を氷冷下に加え、160℃で2時間撹拌した。反応液を徐々に0℃まで冷却し、セライトを用いて濾過し、ろ液を炭酸ナトリウムで中和した。その溶液をさらにセライトを用いて濾過し、そのろ液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル系）で精製し、6-ブロモイソキノリン（482mg, 1.2%）を橙色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、6-ブロモイソキノリン（382mg, 1.84mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（3.8mL）溶液にジンクシアニド（431mg, 3.67mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（42mg, 0.0367mmol）を加え、100℃で1時間撹拌した。さらにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（42mg, 0.0367mmol）を加え、100℃で2.5時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル系）で精製し、イソキノリン-6-カルボニトリル（234mg, 83%）を黄色固体として得た。

最後に、イソキノリン-6-カルボニトリル（51mg, 0.331mmol）をジエチレングリコール（1.0mL）に溶解し、水酸化カリウム（9mg, 0.166mmol）を加え、160℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、析出した固体

を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥することにより標記化合物(12mg, 21%)を黄色固体として得た。

製造例H-1. 4-クロロキナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例F-3と同様の方法で、4-オキソジヒドロキナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル(396mg, 1.81mmol)から標記化合物(380mg, 1.61mmol, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.34(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

製造例H-2. キナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例F-4と同様の方法で、4-クロロキナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル(380mg, 1.61mmol)から標記化合物(79mg, 0.39mmol, 24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.47 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.48 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.42 (1H, s), 9.52 (1H, s).

製造例H-3. キナゾリン-6-カルボキシリクアシッド

キナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル(79mg, 0.391mmol)のエタノール(4mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加え、1時間室温で攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整し、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、有機層を濃縮した。残渣を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒に溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、キナゾリン-6-カルボキシリクアシッド(15mg, 0.086mmol, 22%)を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.09 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, s), 9.79 (1H, s).

製造例I-1. キノキサリン-6-カルボキシリクアシッド

キノキサリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル(2084mg, 11.07mmol)

ol)のエタノール溶液(25mL)に1N水酸化ナトリウム水溶液(25mL)を加え、加熱還流下、4時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整した後、析出した固体を濾取し、水およびイソプロパノールで洗浄後、乾燥することにより標記化合物(1477mg, 8.479mmol, 76.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.18 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 9.00–9.07 (2H, m).

#### 製造例I-1. 2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナミド

2-アミノピリジン (3.1g, 33mmol)およびトリエチルアミン(6.9mL, 49mmol)をジクロロメタン(40mL)に溶解し、氷冷下2, 2-ジメチルプロピオニルクロリド (4.5mL, 36mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。水を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(6.0g, 34mmol, 102%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (9H, s), 7.03 (1H, ddd,  $J=1.1, 4.9, 7.3\text{Hz}$ ), 7.68–7.72 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.23–8.27 (2H, m).

#### 製造例I-2. N-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピオナミド

tert-ブチルリチウム(1.5Mペンタン溶液, 10mL, 15mmol)およびジエチルエーテル(50mL)の混合液に、 $-78^\circ\text{C}$ で製造例I-1に記載の2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナミド(900mg, 5.0mmol)のジエチルエーテル(10mL)溶液を滴下し、同温で90分攪拌した。同温下ホルミン-4-カルバルデヒド(1.0mL, 10mmol)を滴下し、徐々に室温まで昇温した。反応液に水およびテトラヒドロフランを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製し、標記化合物(880mg, 4.3mmol, 85%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (9H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=4.9, 7.6\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=2.0, 7.5\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, dd,  $J=2.0, 4.9\text{Hz}$ ), 9.94 (1H, s), 10.9 (1H, brs).

#### 製造例I-3. (2-アミノピリジン-3-イル)-メタノール

製造例I-2に記載のN-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピオナ

ミド(500mg, 2.4mmol)および5N水酸化ナトリウム水溶液(7mL)の混合液を、90分加熱還流した。放冷後、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:5)により精製し、標記化合物(160mg, 1.2mmol, 53%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.31 (2H, s), 5.13 (1H, brs), 5.62 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=5.0, 7.3\text{Hz}$ ), 7.34–7.36 (1H, m), 7.81–7.82 (1H, m).

#### 製造例J-4. 2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド

製造例J-3に記載の(2-アミノピリジン-3-イル)-メタノール(130mg, 1.1mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合液に、室温で二酸化マンガン(1.3g, 15mmol)を加え、終夜攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(108mg, 0.88mmol, 83%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.75 (1H, dd,  $J=4.9, 7.5\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=1.9, 7.5\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, dd,  $J=1.9, 4.9\text{Hz}$ ), 9.86 (1H, s).

#### 製造例J-5. 2-ヒドロキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例J-4に記載の2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド(8.0mg, 0.066mmol)およびエタノール(2mL)の混合液に、ジエチルマロネート(0.50mL, 3.3mmol)およびピペリジン(0.20mL, 2.0mmol)を加え、70℃で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:10)により精製し、標記化合物(9.2mg, 0.042mmol, 64%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.45 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=4.9, 7.8\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=1.7, 7.9\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, s), 8.87–8.88 (1H, m), 12.16 (1H, brs).

#### 製造例J-6. 2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例J-5に記載の2-ヒドロキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル(95mg, 0.44mmol)、ジクロロメタン(4mL)およびN, N-ジメチ

ルホルムアミド(0.5mL)の混合液に、N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(230mg, 0.65mmol)、トリエチルアミン(0.18mL, 1.3mmol)および触媒量の4-(ジメチルアミノ)ピリジンを加え、室温で2.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、標記化合物(22mg, 0.063mmol, 14%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=4.3, 8.2\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 9.09 (1H, s), 9.28 (1H, dd,  $J=2.0, 4.2\text{Hz}$ ).

#### 製造例J-7. [1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例J-6に記載の2-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(22mg, 0.063mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(7.3mg, 0.0063mmol)、1-メチル-2-ピロリジノン(1.5mL)の混合液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.033mL, 0.19mmol)およびギ酸(0.0036mL, 0.094mmol)を加え、100℃で45分攪拌した。放冷後、NHシリカゲルを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(8.1mg, 0.040mmol, 64%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=4.3, 8.2\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, dd,  $J=2.0, 8.2\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.25 (1H, dd,  $J=2.0, 4.2\text{Hz}$ ), 9.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

#### 製造例K-1. 2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

4-アミノ-3-ヒドロキシ-ベンゾイックアシッド メチルエステル(2085mg, 12.47mmol)のキシレン(200mL)溶液に、アセチルクロリド(1.06mL, 14.96mmol)、ピリジニウム p-トルエンスルホネート(940mg, 3.74mmol)およびトリエチルアミン(2.09mL, 14.96mmol)を加え、加熱還流下8.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）により精製し、標記化合物（1917mg, 10.02mmol, 80.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.69 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.68 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=1.2, 8.4\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ).

製造例K-2. 2-メチルーベンゾオキサゾール-6-カルボキシリクアシッド

2-メチルーベンゾオキサゾール-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル（301mg, 1.57mmol）のエタノール（10mL）溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液（10mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2N塩酸を加えpHを4に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物（270mg, 1.52mmol, 97%）を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.64 (3H, s), 7.73 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, dd,  $J=1.2, 8.0\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ).

製造例O-1. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン（1.0g, 8.46mmol）、10%パラジウム-カーボン（500mg）をギ酸（10mL）およびトリエチルアミン（10mL）の混合溶液に溶解し、70℃で17時間攪拌した。さらにその反応溶液に10%パラジウム-カーボン（270mg）を加え、70℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:メタノール=10:1）で精製し、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン（614mg, 5.11mmol, 60%）を淡黄色固体として得た。

得られた2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン（614mg, 5.11mmol）およびN-プロモスクシンイミド（1.09g, 6.13mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（12mL）に溶解し、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル=3:1）で精製し、5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[



2, 3-b]ピリジン(370mg, 1.86mmol, 36%)を白色固体として得た。

得られた5-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(345mg, 1.73mmol)、ジンク シアニド(305mg, 2.60mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(200mg, 0.173mmol)をジメチルスルホキシド(7mL)に溶解し、窒素雰囲気下、120℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(167mg, 1.15mmol, 66%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.01 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.10 (1H, s).

#### 製造例O-2. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド

製造例T-6と同様の手法により、製造例O-1に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(167mg, 1.15mmol)から標記化合物(259mg, 定量的)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.00 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.30 (1H, s).

#### 製造例P-1. 6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル

6-ヒドロキシ-ニコチン酸(5.00g, 35.9mmol)のエタノール(60mL)懸濁液に1N塩酸(20mL)を加え、110℃で3時間攪拌した。反応溶液を0℃まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3.90g, 23.3mmol, 65%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=9.7\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=2.6, 9.7\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,

J=2.6Hz).

製造例P-2. 5-ヨード-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例A+-16と同様の手法により、製造例P-1に記載の6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル(2.00g, 12.0mmol)から標記化合物(2.82g, 9.62mmol, 80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 8.09 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.4Hz).

製造例P-3. 6-オキソ-5-トリメチルシラニルエチニル-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例P-2に記載の5-ヨード-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル(1.00g, 3.41mmol)、トリメチルシリルアセチレン(626  $\mu\text{l}$ , 4.43mmol)、酢酸パラジウム(II)(7.66mg, 34  $\mu\text{mol}$ )、トリフェニルホスフィン(17.9mg, 68  $\mu\text{mol}$ )、ヨウ化銅(I)(13mg, 68  $\mu\text{mol}$ )およびブチルアミン(674  $\mu\text{l}$ , 6.82mmol)をテトラヒドロフラン(6mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、40°Cで16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(551mg, 2.09mmol, 61%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.22 (9H, s), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 7.91 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=2.4Hz).

製造例P-4. フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例P-3に記載の6-オキソ-5-トリメチルシラニルエチニル-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル(545mg, 2.07mmol)およびヨウ化銅(I)(5.9mg, 31  $\mu\text{mol}$ )をエタノール(7mL)およびトリエチルアミン(3mL)に懸濁させ、75°Cで20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応溶液に炭酸カリウム(572mg, 4.14mmol)を加え、さらに75°Cで5時間攪拌した。反応液を0°Cまで冷却した後、水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(303mg)を褐色

固体として得た。さらに、母液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標記化合物（33mg, 0.17mmol）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.36 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

製造例Q+-1. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(87mg, 0.54mmol)およびC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0.54mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(240mg, 0.54mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL, 1.08mmol)を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1ついで酢酸エチル）にて精製し、標記化合物(90mg, 0.25mmol, 45.4%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.55 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.90-7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.57-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 9.20 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

製造例R-1. 2, 6-ジアミノ-5-ヨード-ニコチン酸 エチルエステル

製造例A-14に記載の2, 6-ジアミノ-ニコチン酸 エチルエステル(1.4g, 7.7mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液にN-ヨードスクシンイミド(2.09g, 9.3mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム五水和物の飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して標記化合物(0.84g, 2.7 mmol, 35.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.36 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, brs), 8.23 (1H, s).

製造例R-2. 6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル

エトキシアセチレン(0.7mL, 40%ヘキサン溶液, 2.83mmol)に氷冷下カテコールボラン(2.7mL, 1Mテトラヒドロフラン溶液, 2.7mmol)を滴下し、1時間室温にて攪拌した。さらに70°Cで加熱して2時間攪拌し、室温に戻した。この反応液に製造例R-1に記載の2, 6-ジアミノ-5-ヨード-ニコチン酸アシッド エチルエステル(415mg, 1.35mmol)のテトラヒドロフラン(5.5mL)溶液、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (48mg, 0.042mmol)および水酸化ナトリウム(160mg, 4mmol, 粉末)を加え、加熱還流下、7時間30分攪拌した。再び反応液を室温にもどし、2N塩酸(4.7mL, 9.4mmol)を加えて60時間室温にて攪拌した。反応終了後、反応液を留去してジエチルエーテルを用いて分液を行った。水層を分取して氷冷下5N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(97mg, 0.47mmol, 35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.41(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.36(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.28–6.42(3H, m), 6.99–7.02(1H, m), 8.49(1H, s), 9.19(1H, brs).

製造例R-3. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(1.00g, 8.46mmol)および10%パラジウム-カーボン(500mg)をギ酸(10mL)およびトリエチルアミン(10mL)の混合溶液に溶解し、70°Cで87時間攪拌した。さらにその反応溶液に10%パラジウム-カーボン(400mg)を加え、70°Cで9.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

一(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(219mg, 1.82mmol, 22%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.94 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.27 (1H, s), 6.39 (1H, dd,  $J=5.3, 7.0\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ).

#### 製造例R-4. 5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

製造例R-3に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(15mg, 0.13mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(24mg, 0.14mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解し、室温で15時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(12mg, 60  $\mu\text{mol}$ , 48%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.98 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.48 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

#### 製造例R-5. 5-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

製造例R-4に記載の5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(600mg, 3.01mmol)および2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノ(753mg, 3.31mmol)をトルエン(15mL)に溶解し、窒素雰囲気下、40分加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(260mg, 1.32mmol, 44%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.40–6.48 (1H, m), 7.50–7.60 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.30 (1H, s), 11.9 (1H, s).

#### 製造例R-6. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例R-5に記載の5-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(90mg, 0.46mmol)、ジンク シアニド(80mg, 0.69mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パ

ラジウム(0) (53mg, 46  $\mu$  mol)をN-メチル-2-ピロリジノン(2mL)に溶解し、窒素雰囲気下、110°Cで4.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(48mg, 0.34mmol, 73%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.55–6.68(1H, m), 7.65–7.78 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.3 (1H, brs).

#### 製造例R-7. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド

製造例T-6と同様の手法により、製造例R-6に記載の1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(47mg, 0.33mmol)から標記化合物(47mg, 0.29mmol, 88%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.57–6.63 (1H, m), 7.55–7.62 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, s), 12.0 (1H, s), 12.7 (1H, brs).

#### 製造例S-1. 3-アミノ-2-ブロモピリジン

2-ブロモ-3-ニトロピリジン(3g, 15mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)および水(5mL)の混合溶液に溶解し、鉄粉(1g, 18mmol)および塩化アンモニウム(2g, 37mmol)を加えて60°Cから70°Cで5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標記化合物(2.6g, 15mmol、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.47 (2H, brs), 7.07–7.09 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=2.0, 3.6\text{Hz}$ ).

#### 製造例S-2. (2-ブロモ-ピリジン-3-イル)カルバミクアシッド エチルエステル

製造例S-1に記載の3-アミノ-2-ブロモピリジン(1.4g, 8.1mmol)をピリジン(10mL)に溶解し、氷冷下エチルクロロホルメート(0.93mL, 9.7mmol)を滴下して室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標記化合物(0.56g, 2.3mmol, 28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, brs).

製造例S-3. (2-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド  
エチルエステル

製造例S-2に記載の(2-ブロモ-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル(395mg, 1.6mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (20mg, 0.028mmol)、トリエチルアミン(0.25mL, 1.8mmol)、ヨウ化銅(I) (10mg, 0.05mmol)およびトリメチルシリルアセチレン(0.131mL, 2.4mmol)の混合物を封管に入れ、 $100^\circ\text{C}$ にて4時間加熱した。反応終了後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、標記化合物(0.42g, 1.6mmol, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.24 (9H, s), 1.21 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.88–7.96 (1H, m), 8.29 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 8.82 (1H, brs).

製造例S-4. 1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン

製造例S-3に記載の(2-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル(0.42g, 1.6mmol)をエタノール(8mL)に溶解し、ナトリウムエトキシド(204mg, 3mmol)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた固体を溶媒(ジエチルエーテル:ヘキサン=1:2)で洗い、標記化合物(0.12g, 1mmol, 63.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.50–6.54 (1H, m), 7.06 (1H, dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.58–7.62 (1H, m), 7.72–7.76 (1H, m), 8.26–8.30 (1H, m), 11.2 (1H, brs).

製造例T-1. 3-ジクロロメチル-2-ニトロチオフェン

カリウムtert-ブトキシド(23.0mL, 1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 23.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、-78℃で2-ニトロチオフェン(1.00g, 7.74mmol)のクロロホルム(682 $\mu$ l, 8.51mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)混合溶液を滴下し、5分攪拌した後、メタノールおよび酢酸を0℃で加えた。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(1.54g, 7.26mmol, 94%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.54 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, s).

#### 製造例T-2. 2-ニトロチオフェン-3-カルバルデヒド

製造例T-1に記載の3-ジクロロメチル-2-ニトロチオフェン(1.54g, 7.26mmol)をギ酸(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下、24時間加熱還流した。反応溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(472mg, 3.00mmol, 41%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.49 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 10.62 (1H, s).

#### 製造例T-3. 2-(2-ニトロチオフェン-3-イル)-[1,3]ジオキソラン

製造例T-2に記載の2-ニトロチオフェン-3-カルバルデヒド(367mg, 2.33mmol)、エタン-1,2-ジオール(651 $\mu$ l, 11.7mmol)およびトルエン-4-スルホンクアジッド一水和物(40mg, 0.233mmol)をトルエン(8mL)に溶解し、加熱還流下、2.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(304mg, 1.51mmol, 65%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.07-4.15 (4H, m), 6.51 (1H, s), 7.25 (1H, d,



J=5.5Hz), 7.45 (1H, d, J=5.5Hz).

製造例T-4. 2-アミノチオフエン-3-カルバルデヒド

製造例T-3に記載の2-(2-ニトロチオフエン-3-イル)-[1, 3]ジオキソラン(150 mg, 0.746mmol)、鉄粉(208mg, 3.73mmol)および塩化アンモニウム(80mg, 1.49mmol)をエタノール(3mL)および水(0.75mL)の混合溶媒に懸濁し、90℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(38mg, 0.30mmol, 40%)を赤色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.19 (1H, d, J=5.7Hz), 6.67 (2H, brs), 6.90 (1H, d, J=5.7Hz), 9.69 (1H, s).

製造例T-5. 6-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例T-4に記載の2-アミノチオフエン-3-カルバルデヒド(38mg, 0.30mmol)およびマロノニトリル(20mg, 0.30mmol)を、ピペリジン(数滴)を添加したエタノール(1mL)に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(50mg, 0.29mmol, 96%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.00 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=6.0Hz), 7.42 (1H, d, J=6.0Hz), 8.40 (1H, s).

製造例T-6. 6-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド

製造例T-5に記載の6-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(104mg, 0.594mmol)を水(1.5mL)および硫酸(1.5mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下3時間攪拌した。反応溶液に0℃で5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、中性にした。析出した固体をろ取し、標記化合物(65mg, 0.33mmol, 56%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.19 (1H, d, J=5.9Hz), 7.25 (1H, d, J=6.0Hz), 8.48 (1H, s).

製造例T-7. 6-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド メチル

### エステル

6-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド(44mg, 0.23mmol)をメタノール(1mL)および硫酸(0.5mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下、24時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(34mg, 0.16mmol, 72%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.93 (3H, s), 7.09 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.54 (1H, s).

### 製造例T-8. 6-オキソ-6, 7-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド メチルエステル

製造例T-7に記載の6-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド メチルエステル(10mg, 48  $\mu\text{mol}$ )、ナトリウム ナイトライト(10mg, 144  $\mu\text{mol}$ )をホスフィニックアシッド(0.5mL)に溶解し、0℃で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(10mg, 48  $\mu\text{mol}$ , 定量的)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.21 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, s), 11.4 (1H, s).

### 製造例T-9. 6-トリフルオロメタンスルホニルオキシチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド メチルエステル

製造例T-8に記載の6-オキソ-6, 7-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド メチルエステル(9mg, 43  $\mu\text{mol}$ )、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(23mg, 65  $\mu\text{mol}$ )およびジメチル-ピリジン-4-イル-アミン(触媒量)をジクロロメタン(0.5mL)に溶解し、室温で18.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、標記化合物（10mg, 29  $\mu$  mol, 68%）を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.43 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, s).

製造例T-10. チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例T-9に記載の6-トリフルオロメタンスルホニルオキシチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル（10mg, 29  $\mu$  mol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)（3.4mg, 2.9  $\mu$  mol）、ギ酸（1.7  $\mu$  l, 44  $\mu$  mol）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（15  $\mu$  l, 87  $\mu$  mol）を1-メチル-2-ピロリドン（0.5mL）に溶解し、100℃で1.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、標記化合物（7mg, 定量的）を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.99 (3H, s), 7.36 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.17 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

製造例U-1. チオフェン-3-イル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

チオフェン-3-カルボキシリックアシッド（2.50g, 19.5mmol）、ジフェニルホスホリル アジド（4.62mL, 21.5mmol）、トリエチルアミン（3.26mL, 23.4mmol）をtert-ブタノール（50mL）に溶解し、加熱還流下3.5時間攪拌した。反応溶液に水を0℃に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、標記化合物（3.33g, 16.7mmol, 86%）を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.46 (9H, s), 6.97 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, m), 9.61 (1H, s).

製造例U-2. (2-ホルミルチオフェン-3-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチ

ルエステル

製造例U-1に記載のチオフエン-3-イル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(1.00g, 5.02mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム(2.47Mヘキサン溶液, 4.47mL, 11.0mmol)を加え、-78℃で1時間攪拌した。反応溶液にN, N-ジメチルホルムアミド(466  $\mu$ l, 6.02mmol)を-78℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(1.14g, 定量的)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (9H, s), 7.60 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 9.94 (1H, s), 10.1 (1H, s).

製造例U-3. 5-アミノチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボニトリル

製造例U-2に記載の(2-ホルミルチオフエン-3-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(500mg, 2.20mmol)およびマロノニトリル(153mg, 2.31mmol)を、ピペリジン(触媒量)を添加したエタノール(10mL)に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体をろ取り、標記化合物(215mg, 1.23mmol, 56%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.76 (2H, s), 7.22 (1H, dd,  $J=0.73, 5.5\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, s).

製造例U-4. 5-アミノチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド

製造例T-6と同様の手法により、製造例U-3に記載の5-アミノチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボニトリル(208mg, 1.19mmol)から標記化合物(200mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.27 (1H, dd,  $J=0.73, 5.5\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.92 (1H, s).

製造例U+-1. 5-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-アミド

製造例T-8と同様の手法により、製造例U-4に記載の5-アミノチエノ[3, 2-b]ピ

リジン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-アミド (37mg, 97  $\mu$ mol) から標記化合物 (17mg, 44  $\mu$ mol, 46%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.59 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.07–7.15 (4H, m), 7.37 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, m), 13.0 (1H, s).

製造例U+-2. トリフルオロメタンスルホニックアシッド 6-((5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルエステル

製造例T-9と同様の手法(ただし、ジクロロメタンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを用いた。)で、製造例U+-1に記載の5-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-アミド (12mg, 31  $\mu$ mol) から標記化合物 (11mg, 21  $\mu$ mol, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.53 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.53 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, s), 9.39–9.44 (1H, m).

製造例W-1. ジチオカルボニックアシッド O-エチルエステル S-キノリン-6-イルエステル

窒素雰囲気下、キノリン-6-イルアミン (2.88g, 20mmol) および  $\text{HBF}_4$  水溶液 (48% W/W, 11mL) のテトラヒドロフラン (100mL) 溶液に、 $-10^\circ\text{C}$  から  $-15^\circ\text{C}$  にて、3-メチル-1-ニトロソオキシブタン (10.7mL, 60mmol) を少しずつ加えた後、1時間攪拌した。 $-10^\circ\text{C}$  から  $-15^\circ\text{C}$  にて、ジエチルエーテル (200mL) を少しずつ加え、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、キノリン-6-ジアゾニウム テトラフルオロボレート (6.85g) を黄赤色の固体として得た。

次に、カリウム O-エチル ジチオカーボネート (802mg, 5mmol)、水 (20mL) およびジエチルエーテル (30mL) の溶液に、氷冷下キノリン-6-ジアゾニウム テトラフルオロボレート (665mg, 2mmol) を少しずつ加えた後、18時間攪拌した。この反応

溶液に水(100mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出し、食塩水(150mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧留去し、赤色油状物の残渣(0.462g)を得た。この残渣の0.2gを薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(50mg, 0.2mmol)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.31(3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.66(2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7.60(1H, dd,  $J=8.4, 4.4$  Hz), 7.86(1H, m), 8.13(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.18(1H, m), 8.41(1H, m), 9.01(1H, m).

MS  $m/e$  (ESI) 360( $\text{MH}^+$ )

#### 製造例X-1. 4-クロロキナゾリン

4-ヒドロキシキナゾリン(7.94g, 52.3mmol)にオキシ塩化リン(64mL, 687mmol)および五塩化リン(14.89g, 71.50mmol)を加え、加熱還流下、20分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を氷に注ぎ、濃アンモニア水を加えpHを10に調整した後、分液した。水層をクロロホルムで抽出し、合わせたクロロホルム層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物(8.03g, 48.8mmol, 93%)を得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.64(1H, dd,  $J=7.2, 8.0$ Hz), 7.81(1H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.93(1H, ddd,  $J=0.8, 7.2, 8.0$ Hz), 8.16(1H, dd,  $J=0.8, 8.0$ Hz), 8.86 (1H, brs).

#### 製造例Z-1. キノリン-6-カルバルデヒド

窒素雰囲気下、 $-70^\circ\text{C}$ に冷却した6-ブロモキノリン(5g, 24.0mmol)のジエチルエーテル(20mL)溶液に $n$ -ブチルリチウム(19.2mL; 1.5Mヘキサン溶液)を滴下し、さらに $N, N$ -ジメチルホルムアミド(3.7mL, 48.0mmol)のジエチルエーテル溶液を加え $-70^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(320mg, 8.5%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.52–7.56(1H, m), 8.21–8.22(2H, m), 8.33–8.36(1H, m), 8.37(1H, s), 9.06–9.07(1H, m), 10.2(1H, s).

製造例Z-2. 4-ブロモ-1-ブチル-2-メチルベンゼン

氷水で冷却した3-ブロモトルエン(25g, 0.146mol)およびn-ブチリルクロリド(2.9mL, 0.129mol)の二硫化炭素(100mL)溶液に、塩化アルミニウム(38.9g, 0.292mol)を数回に分けて加え、徐々に室温まで戻しながら18時間攪拌した。反応液を氷水(120mL)および濃塩酸(10mL)の混合液に注ぎ込み、10分攪拌した。その後、ヘキサンで抽出し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、1-(4-ブロモ-2-メチル-1-フェニル)-ブタン-1-オン(7.77g, 22%)を淡黄色油状物として得た。得られた化合物のジエチレングリコール(40mL)溶液に、ヒドラジーン水和物(4.52g, 90.2mmol)および水酸化カリウム(4.16g, 74.1mmol)を加え、80℃で2時間攪拌し、さらに160℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(5.01g, 69%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.90(3H, t,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 1.32–1.36(2H, m), 1.51–1.55(2H, m), 2.27(3H, s), 2.52(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.23(1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 7.26–7.27(1H, m).

製造例Z+-1. (4-ブチル-3-メチル-フェニル)-キノリン-6-イル-メタノール

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.5mL)に、マグネシウム(83mg, 3.40mmol)、4-ブロモ-1-ブチル-2-メチルベンゼン(722mg, 3.18mmol)および開始剤として触媒量の1,2-ジブロモエタンを加え、加熱還流下、10分攪拌した。この溶液を0℃まで冷却し、キノリン-6-カルバルデヒド(100mg, 6.36mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液を加え、さらにその温度で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)

で精製し、標記化合物(152mg, 78%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.93(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.34–1.43(2H, m), 1.49–1.57(2H, m), 1.64(1H, brs), 2.28(3H, s), 2.57(2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 5.97(1H, brs), 7.10–7.17(3H, m), 7.38–7.42(1H, m), 7.66–7.68(1H, m), 7.93(1H, s), 8.03–8.05(1H, m), 8.16–8.18(1H, m), 8.87–8.88(1H, m).

製造例Z+-2. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (4-ベンジルオキシフェニル)-アミド

6-キノリンカルボキシリクアシッド(500mg, 2.89mmol)および4-ベンジルオキシフェニルアミン(681mg, 2.89mmol)のジクロロメタン(25mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.53g, 3.47mmol)およびトリエチルアミン(0.96mL, 6.94mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(194mg, 19%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 5.11(2H, s), 7.00–7.02(2H, m), 7.32–7.45(5H, m), 7.48–7.51(1H, m), 7.57–7.59(2H, m), 7.86(1H, brs), 8.11–8.14(1H, m), 8.19–8.21(1H, m), 8.26–8.28(1H, m), 8.38–8.39(1H, m), 9.00–9.01(1H, m).

製造例Z+-3. 4-ベンジルオキシ-N-キノリン-6-イル-ベンズアミド

6-アミノキノリン(500mg, 3.47mmol)および4-ベンジルオキシベンゾイックアシッド(792mg, 3.47mmol)のジクロロメタン(25mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.84g, 4.16mmol)およびトリエチルアミン(0.58mL, 4.16mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(218mg, 18%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 5.16(2H, s), 7.08–7.10(2H, m), 7.36–7.47(6H, m), 7.65–7.68(1H, m), 7.89–7.91(2H, m), 7.97(1H, brs), 8.08–8.10(1H, m), 8.15–8.17(1H, m), 8.49–8.50(1H, m), 8.84–8.86(1H, m).

製造例1. 4-ベンジルオキシベンジルアミン



4-ベンジルオキシベンジルクロリド(25g, 0.107mol)をN, N-ジメチルホルムアミド(75mL)に溶解した溶液にカリウム フタリイミド(20g, 0.108mol)を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン(37g, 定量的)を薄茶色固体として得た。

次に、得られた2-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン(37g, 0.107mol)のエタノール(1L)溶液に、ヒドラジーン水和物(8.04g, 0.161mol)を加え、加熱還流下、8時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、水を加えエタノールを減圧下留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水、2N水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1;以下、NHシリカゲルは富士シリシア製のものを使用した。)で精製し、標記化合物(15g, 64%)を白色固体として得た。

#### 製造例2. 3-ベンジルオキシベンジルアミン

氷冷下、3-ベンジルオキシベンジルアルコール(3.0g, 14.0mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液にメタンスルホンクロリド(1.39mL, 16.8mmol)およびトリエチルアミン(2.34mL, 16.8mmol)を加え、終夜攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、1-ベンジルオキシ-3-クロロメチルベンゼン(2.2g, 67%)を無色油状物として得た。

次に、イミノジカルボキシリクアシッド ジーtert-ブチルエステル(2.12g, 8.76mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(13mL)溶液に水素化ナトリウム(0.39g, 9.86mmol, 60% in oil)を加え、60℃で6時間攪拌し、1-ベンジルオキシ-3-クロロメチルベンゼン(1.0g, 4.30mmol)を加え、さらに60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、ジクロロメタンと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、(3-ベンジルオキシベンジル)イミノジカルボキシリクアシッド ジ-tert-ブチルエステル(691mg, 39%)を淡黄色油状物として得た。

最後に、(3-ベンジルオキシベンジル)イミノジカルボキシリクアシッド ジ-tert-ブチルエステル(691mg, 1.67mmol)を氷冷し、トリフルオロアセティックアシッド(3 mL)を加え、30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、白色ロウ状固体として標記化合物(292mg, 82%)を得た。このものをこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

#### 製造例3. 4-フェノキシベンジルアミン

氷水で冷却した4-フェノキシベンゾイックアシッド(5.0g, 23.3mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(2.20g, 58.3mmol)および濃硫酸のジエチルエーテル溶液(1.6mL)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールを加えた後室温まで戻し、30分撹拌した。再度その反応液を冷却し、酢酸エチルと2N水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を10%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより無色固体として4-フェノキシベンジルアルコール(4.66g, 定量的)を得た。この4-フェノキシベンジルアルコールを用いて、製造例2と同様の反応を行い標記化合物(886mg)を薄茶色固体として得た。

#### 製造例4. 3-フェノキシベンジルアミン

製造例2と同様の手法を用いて、3-フェノキシベンジルアルコールから標記化合物を薄茶色固体として得た。

#### 製造例5. C-ビフェニル-3-イルメチルアミン

窒素雰囲気下、3-シアノフェニルボロニックアシッド(1.0g, 6.81mmol)およびブロモベンゼン(1.07g, 6.81mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.393g, 0.341mmol)および炭酸セシウム(2.77g, 8.51mmol)を加え、加熱還流下、4時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、ビフェニルー3-カルボニトリル（821mg, 67%）を黄色固体として得た。

次に、氷水で冷却した水素化アルミニウムリチウム（0.435g, 11.5mmol）のテトラヒドロフラン（5mL）溶液に、得られたビフェニルー3-カルボニトリル（821mg, 4.58mmol）のテトラヒドロフラン（5mL）溶液を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールおよび水（9：1）の混合溶液を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトを用いて濾過を行い不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物（527mg, 63%）を茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

#### 製造例6. 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

4-シアノフェノール（3.0g, 25.2mmol）および3-フルオロベンジルブロミド（3.1mL, 25.2mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（30mL）溶液に炭酸カリウム（8.71g, 63.0mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル（5.31g, 93%）を無色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム（1.25g, 133.0mmol）のテトラヒドロフラン（15mL）溶液に、4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル（218mg, 0.615mmol）のテトラヒドロフラン（12mL）溶液を氷冷下に加え、室温で19時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水（9：1）の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、氷冷下30分攪拌した。その溶液をセライトを用いて濾過し、不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物（1.33g, 44%）を黄色固体として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

#### 製造例7. C-(4-フェノキシピリジン-2-イル)-メチルアミン

4-フェノキシピリジン（3.0g, 17.5mmol）のジクロロメタン（500mL）溶液に、氷冷下3-クロロパーベンゾイックアシッド（5.18g, 21.0mmol）を加え、22時間攪拌

した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で10分攪拌した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-フェノキシ-ピリジン N-オキシド(3.3g, 定量的)を淡黄色固体として得た。

得られた固体(3.3g, 17.6mmol)をアセトニトリル(18mL)に溶解し、トリメチルシリルシアニド(6.6mL, 52.8mmol)とトリエチルアミン(4.9mL, 35.2mmol)を加え、加熱還流下、5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系=4:1)で精製し、4-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリル(2.5g, 73%)を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(725mg, 19.1mmol)のテトラヒドロフラン(6.0mL)溶液に、得られた4-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリルの一部(1.5g, 7.65mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液を氷冷下に加え、室温で15時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(730mg, 48%)を薄茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

#### 製造例8. 3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン

製造例1と同様の手法を用いて、3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルブロミド(944mg, 3.36mmol)から標記化合物(790mg, 定量的)を淡黄色固体として得た。

#### 製造例9. 3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンジルアミン

3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンズアルデヒド(5.0g, 21.9mmol)のメタノール(35mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.86g, 22.8mmol)を2N水酸化ナトリウム水溶液(2.5mL)に溶解した溶液を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸にて中和した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより(3-(4-メトキシフェノキシ)-フェニル)-メタノール(5.3g, 定量的)を無色油状物として得た。

得られた(3-(4-メトキシフェノキシ)-フェニル)-メタノール(2.0g, 8.73mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、メタンスルホンルクロリド(0.81mL, 10

. 5mmol) およびトリエチルアミン (1. 46mL, 10. 5mmol) を加え、19時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド 3-(4-メトキシフェノキシ)ベンジルエステル (2. 4g, 89%) を薄茶色油状物として得た。

次に、製造例1と同様の手法を用いて、得られたメタンスルホニックアシッド 3-(4-メトキシフェノキシ)ベンジルエステル (2. 4g, 7. 78mmol) から標記化合物 (859mg, 89%) を淡黄色固体として得た。

#### 製造例10. 3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンジルアミン

製造例9と同様の手法により、3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (5. 01g, 18. 8mmol) から標記化合物 (2. 63g) を茶色油状物として得た。

#### 製造例11. 3-(3-フルオロフェノキシ)ベンジルアミン

3-フルオロフェノール (500mg, 4. 46mmol) および3-フルオロベンゾニトリル (540mg, 4. 46mmol) のジメチルスルホキシド (1. 0mL) 溶液に、カリウムtert-ブトキシド (500mg, 4. 46mmol) を加え、140℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系 = 4: 1) で精製し、3-(3-フルオロフェノキシ)ベンゾニトリル (313mg, 33%) を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (139mg, 3. 68mmol) のテトラヒドロフラン (3. 0mL) 溶液に、得られた3-(3-フルオロフェノキシ)ベンゾニトリル (313mg, 1. 47mmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液を氷冷下に加え、室温で18時間撹拌した。反応液にメタノールおよび水 (9: 1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で10分撹拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (285mg, 89%) を黄色油状物として得た。

#### 製造例12. 4-(フラン-2-イルメトキシ)ベンジルアミン

4-シアノフェノール (2. 0g, 16. 8mmol) のジクロロメタン (20mL) 溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン (6. 6g, 25. 2mmol)、フルフリルアルコール (1. 65g, 16.

8mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレート(3.97mL, 25.2mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製、得られた粗精製物をさらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-フラン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(106mg, 3%)を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(50mg, 1.33mmol)のテトラヒドロフラン(1.0mL)溶液に、得られた4-フラン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(106mg, 0.532mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下に加え、室温で4時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(76mg, 70%)を黄色固体として得た。

#### 製造例13. 4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン

2-チオフェンメタノール(2.0g, 17.5mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、メタンスルホンクロリド(1.63mL, 21.0mmol)およびトリエチルアミン(2.93mL, 21.0mmol)を加え、13時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去することによりメタンスルホンニックアシッド 2-チオフェン-2-イルメチルエステル(2.4g)を茶色油状物として得た。

次に、得られたメタンスルホンニックアシッド 2-チオフェン-2-イルメチルエステル(2.4g, 12.6mmol)およびp-シアノフェノール(1.50g, 12.6mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(25mL)溶液に炭酸カリウム(4.35g, 32.5mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(1.88g)を白色固体として得た。

さらに、水素化アルミニウムリチウム(220mg, 5.80mmol)のテトラヒドロフラン(2.5mL)溶液に、得られた4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(500mg, 2.32mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下に加え、室温で4時間攪拌した

。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(415mg, 82%)を無色固体として得た。

#### 製造例14. 4-(チオフエン-3-イルメチル)-ベンジルアミン

製造例13と同様の手法により、3-チオフエンメタノールから標記化合物(419mg)を薄茶色固体として得た。

#### 製造例15. 4-((S)-1-フェニル-エトキシ)-ベンジルアミン

4-ブロモベンゾニトリル(500mg, 2.75mmol)およびS-( $\alpha$ -フェニルエチル)アルコール(403mg, 3.30mmol)のトルエン(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(220mg, 5.49mmol; 60% in oil)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(38mg, 0.0413mmol)および2,2-ビス(ジ-*p*-トリルホスフィノ)-1,1-ビナフチル(67mg, 0.099mmol)を加え、70℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-(1-フェニル-エトキシ)-ベンゾニトリル(159mg, 26%)を無色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(68mg, 1.78mmol)のテトラヒドロフラン(5.0mL)溶液に、得られた4-(1-フェニル-エトキシ)-ベンゾニトリル(159mg, 0.712mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下に加え、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、メタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(172mg, 定量的)を黄色油状物として得た。

#### 製造例16. C-(6-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン

2,6-ジブロモピリジン(20g, 84.4mmol)およびフェノール(7.94g, 84.4mmol)のジメチルスルホキシド(200mL)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(9.47g, 84.4mmol)を加え、160℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し

、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、2-ブロモ-6-フェノキシ-ピリジン（19.6g, 93%）を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、得られた2-ブロモ-6-フェノキシ-ピリジン（1.0g, 4.0mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（30mL）溶液にジンクシアニド（940mg, 8.0mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（924mg, 0.8mmol）を加え、100℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、6-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリル（524mg, 67%）を白色固体として得た。

さらに、得られた6-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリル（100mg, 0.51mmol）のメタノール（5.0mL）溶液に、10%パラジウム-炭素（50mg）を加え、水素雰囲気下（1気圧）、室温で24時間振盪した。触媒を濾過により除去し、ろ液を濃縮することにより標記化合物（65mg, 64%）を無色油状物として得た。

#### 製造例17. C-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル（1.79g, 11.6mmol）および3-ブロモフェノール（2.00g, 11.6mmol）のジメチルスルホキシド（22mL）溶液に炭酸カリウム（1.76g, 12.8mmol）を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル（2.00g, 62%）を黄色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム（204mg, 5.39mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液に、得られた5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル（1.01g, 3.59mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液を加え、室温で2時間撹拌した。その後、水素化アルミニウムリチウム（68mg, 1.80mmol）を加え、さらに室温で1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物と脱ブロモ体の混合物（740mg）を薄茶色油状物として得た。この混合物は精製分離ができないので、精製することなく次の反応に



用いた。

製造例18. C-(5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

レゾルシノール(10g, 90.8mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、炭酸カリウム(12.6g, 90.8mmol)およびベンジルブロミド(10.8mL, 90.8mmol)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、3-ベンジルオキシフェノール(6.0g, 33%)を薄茶色油状物として得た。

得られた3-ベンジルオキシフェノール(2.6g, 13.0mmol)および5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(2.0g, 13.0mmol)のジメチルスホキシド(25mL)溶液に、炭酸カリウム(1.98g, 14.0mmol)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(110mg, 2.8%)を薄茶色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(27mg, 0.716mmol)のテトラヒドロフラン(2.0mL)溶液に、上記で得られた5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(110mg, 0.358mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(80mg, 72%)を赤色固体として得た。この化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

製造例19. (4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン

窒素雰囲気下、ナトリウムtert-ブトキシド(7.44g, 77.4mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.38g, 0.415mmol)およびrac-2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ビナフチル(0.172g, 0.277mmol)の混合物に、4-ブロモベンズニトリル(10g, 55.3mmol)およびベンジルアミン(11.8g, 0.11mol)のトルエン(100mL)溶液を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、セ

ライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、4-ベンジルアミノベンゾニトリル（11.1 g, 96%）を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム（911mg, 24.0mmol）のテトラヒドロフラン（60mL）溶液に、得られた4-ベンジルアミノベンゾニトリル（2.0g, 9.61mmol）のテトラヒドロフラン（5mL）溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物（2.0g, 定量的）を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

#### 製造例20. (4-アミノメチルフェニル)フェニルアミン

窒素雰囲気下、ナトリウムtert-ブトキシド（7.44g, 77.4mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.38g, 0.415mmol）およびrac-2,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1-ビナフチル（0.172g, 0.277mmol）の混合物に、4-プロモベンゾニトリル（10g, 55.3mmol）およびベンジルアミン（6.5mL, 0.11mol）のトルエン（100mL）溶液を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、4-フェニルアミノベンゾニトリル（6.7 g, 63%）を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム（1.17g, 30.9mmol）のテトラヒドロフラン（60mL）溶液に、得られた4-フェニルアミノベンゾニトリル（2.0g, 10.3mmol）のテトラヒドロフラン（5mL）溶液を加え、室温で22時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物（2.0g, 98%）を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

#### 製造例21. (4-アミノメチルベンジル)フェニルアミン

4-シアノベンズアルデヒド（10g, 76.3mmol）およびアニリン（4.48mL, 76.3mmol）のテトラヒドロフラン（370mL）溶液に、酢酸（21.9mL, 0.383mol）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（32.3g, 0.153mol）を加え、室温で1時間攪拌

した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、4-フェニルアミノメチルベンゾニトリル（5.1g, 32%）を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム（0.91g, 24mmol）のテトラヒドロフラン（60mL）溶液に、得られた4-フェニルアミノメチルベンゾニトリル（2.0g, 9.61mmol）のテトラヒドロフラン（5mL）溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物（1.98g, 97%）を黄色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

#### 製造例22. 5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル（2g, 13mmol）、3-フルオロフェノール（1.75g, 15.6mmol）および炭酸カリウム（3.6g, 26mmol）をジメチルスルホキシド（15mL）に懸濁し、室温で16時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）にて精製し、標記化合物（670mg, 3.1mmol, 23.5%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.83 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.08–7.26 (2H, m), 7.18–7.24 (1H, m), 7.49 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ).

#### 製造例23. C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例22に記載の5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルボニトリル（670mg, 3mmol）のテトラヒドロフラン（30mL）溶液に水素化アルミニウムリチウム（460mg, 12mmol）を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層をNHシリカゲルで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物（570mg, 2.4mmol, 80.7%）を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.08 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.66–6.70 (1H, m), 6.88–6.99 (3H, m), 7.39 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ).

製造例24. C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン

5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル(0.80g, 5.2mmol)、フェノール(1.0g, 10.4mmol)および炭酸カリウム(2.2g, 15.6mmol)をジメチルスルホキシド(30mL)に懸濁し、室温で15.5時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を3回行った。有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、5-フェノキシチオフエン-2-カルボニトリル(720mg, 3.6mmol, 69.2%)を無色油状物として得た。

この油状物のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(540mg, 14.4mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)にて精製し、標記化合物(570mg, 2.8mmol, 77.2%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.34 (2H, brs), 3.78–3.82 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.65–6.68 (1H, m), 7.04–7.14 (3H, m), 7.34–7.40 (2H, m).

製造例25. 5-フェノキシチオフエン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル(1.5g, 9.7mmol)、フェノール(1.8g, 19.4mmol)および炭酸カリウム(4.0g, 29.1mmol)をジメチルスルホキシド(20mL)に懸濁し、60°Cで50分攪拌し、さらに室温で終夜攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を4回行った後、有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=20:1ついで10:1)にて精製し、標記化合物(1.4g, 7.0mmol, 72.1%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.75 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.23–7.31 (3H, m), 7.42–7.49 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ).

製造例26. C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例25に記載の5-フェノキシチオフエン-2-カルボニトリル(1.4g, 7.0mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(1.1g, 28mmol)

を加え、室温で25分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、その混合溶液をセライトろ過し、さらに有機層を分配した。溶媒を減圧留去し、標記化合物(1.29g, 6.3mmol, 89.9%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.92 (2H, brs), 3.74–3.80 (2H, m), 6.46 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.62–6.66 (1H, m), 7.02–7.14 (3H, m), 7.32–7.39 (2H, m).

#### 製造例27. 5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル(2.0g, 13mmol)、4-フルオロフェノール(2.9g, 26mmol)および炭酸カリウム(5.4g, 39mmol)をジメチルスルホキシド(30mL)に懸濁し、60°Cで30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を2回行った後、有機層をNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)にて精製し、標記化合物(3.7g, 4-フルオロフェノールを含む)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.68–6.76 (2H, m), 7.26–7.38 (3H, m), 7.74–7.80 (1H, m).

#### 製造例28. C-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例27に記載の5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルボニトリル(4-フルオロフェノールを含む)(3.7g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(1.3g, 34mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(1.2g, 5.4mmol)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (2H, brs), 3.75–3.80 (2H, m), 6.44–6.48 (1H, m), 6.62–6.67 (1H, m), 7.08–7.14 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m).

#### 製造例29. 5-*m*-トリロキシチオフエン-2-カルボニトリル

製造例27と同様の手法により、5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル(1.0g, 6.5mmol)および3-メチルフェノール(1.4g, 13mmol)から標記化合物(960mg, 4.47mmol, 68.7%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (3H, s), 6.73 (1H, dd,  $J=0.8, 4.0\text{Hz}$ ),

7.03–7.06 (1H, m), 7.07–7.12 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.8, 4.0Hz).

製造例30. C-(5-m-トリルオキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン

製造例28と同様の手法により、製造例29に記載の5-m-トリルオキシチオフエン-2-カルボニトリル(960mg, 4.47mmol)から標記化合物(900mg, 4.10mmol, 91.7%)を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.03 (2H, brs), 2.34 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.51–6.54 (1H, m), 6.71–6.74 (1H, m), 6.90–7.03 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

製造例31. 5-p-トリルオキシチオフエン-2-カルボニトリル

製造例27と同じ手法により、5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル(1.0g, 6.5mmol)および4-メチルフェノール(1.4g, 13mmol)から標記化合物(1.0g, 4.65mmol, 71.5%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.30 (3H, s), 6.69–6.71 (1H, m), 7.15–7.18 (2H, m), 6.24–6.28 (2H, m), 7.15–7.78 (1H, m).

製造例32. C-(5-p-トリルオキシチオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例28と同様の手法により、製造例31に記載の5-p-トリルオキシチオフエン-2-カルボニトリル(1.0g, 4.65mmol)から標記化合物(780mg, 3.56mmol, 76.5%)を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.06 (2H, br), 2.22 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=3.6Hz), 6.62 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90–6.98 (2H, m), 7.15–7.18 (2H, m).

製造例33. 2-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)-[1,3]ジオキサラン

窒素気流下、2-(4-プロモチオフエン-2-イル)-[1,3]ジオキサラン(1.0g, 4.3mmol)、3-フルオロフェノール(0.95g, 8.6mmol)、2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン(0.078g, 0.43mmol)、塩化銅(I)(0.21g, 2.7mmol)および炭酸セシウム(2.8g, 8.6mmol)をN-メチルピロリドン(10mL)に懸濁し、120

℃で4.5時間攪拌した。その懸濁液に2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン(0.12g, 0.65mmol)を追加し、140℃でさらに8時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去しNHシリカゲルに反応物を吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製し、標記化合物(280mg, 1.05mmol, 24.4%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.88–3.96 (2H, m), 3.96–4.04 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.82–6.88 (2H, m), 6.91–6.97 (1H, m), 7.04–7.05 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.35–7.42 (1H, m).

#### 製造例34. 4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルバルデヒド

製造例33に記載の2-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(280mg, 1.05mmol)のメタノール(10mL)溶液にクエン酸水溶液(10mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物(210mg, 0.95mmol, 90%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.88–7.03 (3H, m), 7.38–7.46 (1H, m), 7.67(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.86 (1H, s).

#### 製造例35. (C-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例34に記載の4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルバルデヒド(210mg, 0.95mmol)を7Nアンモニア/メタノール(30mL)に溶解し、ラネーニッケル(500mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて19時間攪拌した。反応液をセライトろ過して、ラネーニッケルを除き、ろ液にシリカゲルを加えた後、溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(70mg, 0.32mmol)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11(2H, brs), 3.82(2H, s), 6.75(1H, s), 6.80–6.95 (4H, m), 7.33–7.41(1H, m).

#### 製造例36. 2-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イル)-[1,3]ジオキソラ

ン

−75℃から−70℃に冷却した2-(5-ブromoチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(1.8g, 7.7mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.6Nヘキサン溶液、3.3mL、8.47mmol)を滴下し、30分攪拌した。その反応液に4-フルオロベンジルブロミド(1.1mL、8.47mmol)を、−70℃以下に保ちながら滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=20:1ついで10:1)で精製し、標記化合物(560mg, 2.04mmol, 26.4%)を褐色油状物として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.84–3.98 (4H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75–6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.08–7.15 (2H, m), 7.25–7.30 (2H, m).

製造例37. 5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例36に記載の2-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(560mg, 2.04mmol)のメタノール(20mL)溶液にクエン酸水溶液(20mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物(460mg, 2.09mmol)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.22 (2H, s), 7.08–7.18 (3H, m), 7.29–7.36 (2H, m), 7.83–7.87 (1H, m), 9.79 (1H, s).

製造例38. C-(5-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例37に記載の5-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-カルバルデヒド(460mg, 2.09mmol)に7Nアンモニア/メタノール(30mL)およびラネーニッケル(500mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(70mg, 0.316mol, 15.1%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.20 (2H, brs), 3.78 (2H, s), 4.03 (2H, s),



6.58–6.80 (2H, m), 7.00–7.38 (4H, m).

**製造例39. 5-ベンジルフラン-2-カルバルデヒド**

−75℃から−70℃に冷却した2-フラン-2-イル-[1,3]ジオキソラン(5g, 36mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.44Nヘキサン溶液、15mL、39.6mmol)を滴下し、1時間攪拌した。その溶液にベンジルブロミド(4.7mL, 39.6mmol)を−75℃から−70℃で滴下した。滴下終了後、冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1ついで6:1)で精製し、2-(5-ベンジルフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(3.8g, 16.5mmol, 45.9%)を黄色油状物として得た。

得られた2-(5-ベンジルフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(3.8g, 16.5mmol)をメタノール(15mL)、テトラヒドロフラン(10mL)および2N塩酸(15mL)の混合溶液に懸濁し、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(2.5g, 13mmol)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.09 (2H, s), 6.45–6.48 (1H, m), 7.20–7.35 (5H, m), 7.45 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.46 (1H, s).

**製造例40. 2-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン**

製造例36と同様の手法で、ベンジルブロミドから標記化合物(520mg, 2.1mmol, 41.4%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.84–3.90 (2H, m), 3.90–3.98 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75–6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.18–7.32 (5H, m).

**製造例41. 5-ベンジルーチオフェン-2-カルバルデヒド**

製造例37と同様の手法で、製造例40に記載の2-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(520mg, 2.1mmol)から標記化合物(不純物を含む、460mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.22 (2H, s), 7.11 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.20

−7.34 (5H, m), 7.85 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.79 (1H, s).

製造例42. C-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例38と同様の手法で、製造例41に記載の5-ベンジル-チオフェン-2-カルバルデヒド(不純物を含む、460mg, 2.27mmol)から標記化合物(270mg)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.85 (2H, brs), 3.75 (2H, s), 4.01 (2H, s), 6.65–6.72 (2H, m), 7.15–7.30 (5H, m).

製造例43. 2-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

2-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(7.0g, 30mmol)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に、 $-75^\circ\text{C}$ から $-68^\circ\text{C}$ で*n*-ブチルリチウム(2.6*N*ヘキサン溶液、15.6mL, 39mmol)を滴下し、20分攪拌した。その反応液に3-クロロベンジルブロミド(4.3mL, 33mmol)を、 $-75^\circ\text{C}$ から $-68^\circ\text{C}$ で滴下し、20分攪拌した。冷浴を取り除き、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(1.6g, 5.7mmol, 19.0%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.82–4.00 (4H, m), 4.11 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78–6.80 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.19–7.36 (4H, m).

製造例44. 5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例43に記載の2-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(1.6g, 5.7mmol)のメタノール(20mL)溶液にクエン酸水溶液(20mL)を加え、室温で20分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(1.2g, 5.08mmol, 89.2%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.25 (2H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.24–7.40 (4H, m), 7.86 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.80 (1H, s).

製造例45. C-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例44に記載の5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(1.2g

, 5.08mmol)の7Nアンモニア/メタノール(40mL)溶液に、ラネーニッケル(2g)を加え、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、そのろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=5:1)で精製して、標記化合物(740mg, 3.12mmol, 61.4%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.94 (2H, brs), 3.76 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.69–6.72 (2H, m), 7.18–7.34 (4H, m).

#### 製造例46. 5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

4-クロロフェノール(4.4g, 33.6mmol)のジメチルスルホキシド(30mL)溶液に水素化ナトリウム(1.34g, 33.6mmol, 60% in oil)を加え、室温で10分攪拌した。その反応液に5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド(4.0g, 28mmol)を加え、室温で5分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を6回水洗した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=10:1ついで4:1)で精製して、標記化合物(3.3g, 14.9mmol, 53.0%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.89–5.93 (1H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.50–7.60 (3H, m), 9.35–9.38 (1H, m).

#### 製造例47. C-(5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例38と同様の手法により、製造例46に記載の5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(2.3g, 10.3mmol)から標記化合物(200mg, 0.90mmol, 8.7%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.56 (2H, s), 5.73 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.18 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.03–7.08 (2H, m), 7.40–7.45 (2H, m).

#### 製造例48. 5-フェノキシフラン-2-カルバルデヒド

製造例46と同様の手法により、フェノール(3.2g, 33.6mmol)および5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド(4.0g, 28mmol)から標記化合物(2.3g, 12.2mmol, 43.5%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.85 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.25–7.33 (3H,

m), 7.45–7.50 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=4.0Hz), 9.34 (1H, s).

製造例49. C-(5-フェノキシ-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例38と同様の手法により、製造例48に記載の5-フェノキシ-フラン-2-カルバルデヒド(1.0g, 5.3mmol)から標記化合物(250mg, 1.32mmol, 24.9%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.98 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=3.2Hz), 6.16–6.18 (1H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.10–7.16 (1H, m), 7.34–7.40 (2H, m).

製造例50. 5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例46と同様の手法のより、3-フルオロフェノール(1.9g, 16.8mmol)および5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド(2.0g, 14mmol)から標記化合物(1.5g, 7.3mmol, 52.1%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.97–6.00 (1H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.24–7.30 (1H, m), 7.48–7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=3.6Hz) 9.37 (1H, s).

製造例51. (5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノール

製造例50に記載の5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(1.5g, 7.3mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(280mg, 7.3mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、有機層をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し、標記化合物(1.5g, 7.2mmol)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.17 (1H, t, J=6.0Hz), 5.78–5.82 (1H, m), 6.78–6.82 (1H, m), 6.85–6.95 (2H, m), 6.98–7.04 (1H, m), 7.40–7.46 (1H, m).

製造例52. 2-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(3.0g, 13mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、 $-75^\circ\text{C}$ から $-69^\circ\text{C}$ でn-ブチルリチウム(2.44Nヘキサン溶液、6.4mL、16.9mmol)を滴下し、17分攪拌した。その反応液に3-フルオロ

ベンジルブロミド(1.7mL, 14.3mmol)を、 $-75^{\circ}\text{C}$ から $-69^{\circ}\text{C}$ で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(478mg, 1.81mmol, 13.9%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.82–4.00 (4H, m), 4.13 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78–6.80 (1H, m), 7.00–7.10 (4H, m), 7.30–7.37 (1H, m).

製造例53. 5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例52に記載の2-(5-(3-フルオロベンジル)チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(670mg, 2.53mmol)のメタノール(20mL)溶液に、飽和クエン酸水溶液(20mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標記化合物(485mg, 2.2mmol, 87.0%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.25 (2H, s), 7.03–7.18 (4H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 9.80 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

製造例54. 2-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例36と同様の方法により、2-フラン-2-イル-[1, 3]ジオキソラン(5.0g, 36mol)および3-クロロベンジルブロミド(5.2mL, 39.6mmol)から標記化合物(1.34g, 5.07mmol, 14.1%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.84–4.02 (6H, m), 5.76 (1H, s), 6.10–6.12 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.16–7.20 (1H, m), 7.26–7.36 (3H, m).

製造例55. 5-(3-クロロベンジル)フラン-2-カルバルデヒド

製造例37と同様の手法により、製造例54に記載の2-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(1.34g, 5.07mmol)から標記化合物(1.03g, 4.68mmol, 82.1%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.11 (2H, s), 6.48–6.51 (1H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.28–7.37 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 9.46–9.49 (1H, m).

製造例56. C-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例38と同様の手法により、製造例55に記載の5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド(1.03g, 4.68mmol)から標記化合物(690mg, 3.12mmol, 66.6%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.90 (2H, brs), 3.57 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.16–7.20 (1H, m), 7.24–7.34 (3H, m).

製造例57. 1-ベンジル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(1g, 6.25mmol)にベンジルアミン(540mg, 5.00mmol)と酢酸(10mL)を加え、90℃で20分攪拌した。反応液を水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液で1回、水で2回洗浄し、シリカゲルを敷いたグラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物(800mg, 4.3mmol, 68.8%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.18 (2H, s), 6.46 (1H, dd,  $J=2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, dd,  $J=2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 7.24–7.37 (5H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 9.63 (1H, s).

製造例58. 1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(2.6g, 16mmol)および3-フルオロベンジルアミン(2.0g, 16mmol)とから標記化合物(2.33g, 11.4mmol, 71.7%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.20 (2H, s), 6.44–6.48 (1H, m), 6.98–7.02 (1H, m), 7.07–7.17 (3H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.63 (1H, s).

製造例59. C-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例58に記載の1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(1.0g, 4.9mmol)に7Nアンモニア/メタノール(40mL)およびラネーニッケル(2g)を加え、水素雰囲気下、室温にて18時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、ろ液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1ついで1:1ついで酢酸エチル)

で精製し、標記化合物(530mg, 2.5mmol, 53.0%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.50 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 6.69–6.74 (1H, m), 6.92–7.10 (3H, m), 7.32–7.38 (1H, m).

製造例60. 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2,5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(2.0g, 12.5mmol)とC-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルアミン(1.9g, 12.5mmol)とから標記化合物(2.0g, 8.7mmol, 69.8%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.04 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.42–6.45 (1H, m), 6.80–7.00 (4H, m), 7.69–7.72 (1H, m), 9.61 (1H, s).

製造例61. C-(1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例59と同様の手法により、製造例60に記載の1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(2.0g, 8.7mmol)から標記化合物(1.5g, 6.5mmol, 74.7%)を淡緑色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.37 (2H, brs), 3.48 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 5.90 (1H, s), 5.95 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.66–6.72 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.83 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

製造例62. 1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2,5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(1.0g, 6.25mmol)およびフェネチルアミン(600mg, 5.0mmol)から標記化合物(840mg, 4.2mmol, 84%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.03 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.38–6.42 (1H, m), 6.37–6.82 (1H, m), 7.15–7.30 (5H, m), 7.54–7.60 (1H, m), 9.57 (1H, s).

製造例63. 1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(3. 0g, 19mmol)およびO-ベンジルヒドロキシルアミン(2. 3g, 19mmol)から標記化合物(500mg, 2. 5mmol, 13. 1%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.24 (2H, s), 6.35–6.48 (1H, m), 7.05–7.08 (1H, m), 7.28–7.43 (5H, m), 7.74–7.77 (1H, m), 9.55 (1H, s).

製造例64. (1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)-メタノール

製造例63に記載の1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(500mg, 2. 5mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(75mg, 1. 97mmol)を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(168mg, 0. 828mmol, 33. 1%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.22 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.60 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 5.78–5.81 (1H, m), 6.75–6.78 (1H, m), 6.78–6.81 (1H, m), 7.37–7.42 (5H, m).

製造例65. (5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-メタノール

2-(5-ブromo-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(4. 0g, 17mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、 $-75^\circ\text{C}$ から $-70^\circ\text{C}$ でn-ブチルリチウム(2. 44Nヘキサン溶液、7. 4mL, 17. 9mmol)を滴下し、10分攪拌した。さらに反応液に5-メチルチオフェン-2-カルバルデヒド(2. 4g, 18. 7mmol)を、 $-75^\circ\text{C}$ から $-70^\circ\text{C}$ で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1ついで2:1)で精製し、標記化合物(2. 0g, 7. 09mmol, 41. 7%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.38 (3H, s), 3.88–4.04 (4H, m), 5.95 (1H, s), 6.04–6.08 (1H, m), 6.43–6.46 (1H, m), 6.60–6.63 (1H, m), 6.75 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).



製造例66. 5-(5-メチルーチオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

氷冷下、ヨウ化ナトリウム(6.4g, 42.6mmol)およびトリメチルシリルクロリド(4.6g, 42.6mmol)をアセトニトリル(100mL)に懸濁し、製造例65に記載の(5-[1,3]ジオキソラン-2-イルチオフェン-2-イル)-(5-メチルーチオフェン-2-イル)-メタノール(2.0g, 7.09mmol)を滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。再度、氷冷した反応溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(10.6mL)およびチオ硫酸ナトリウム五水和物(530mg, 2.13mmol)を水(5mL)に溶かした溶液を加え、攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(790mg, 3.56mmol, 50.2%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.38 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.62–6.67 (1H, m), 6.76–6.80 (1H, m), 7.12–7.16 (1H, m), 7.85–7.90 (1H, m), 9.83 (1H, s).

製造例67. (5-(5-メチルーチオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例66に記載の5-(5-メチルーチオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(790mg, 3.56mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(41mg, 1.06mmol)を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層をシリカゲルを敷いたグラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去して、標記化合物(640mg, 2.86mmol, 80.3%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.36 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.52 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.33 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.56–6.63 (1H, m), 6.66–6.76 (3H, m).

製造例68. (5-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-チオフェン-2-イル)-(5-メチルーフラン-2-イル)-メタノール

製造例65と同様の手法のより、2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(4.0g, 17mmol)および5-メチルーフラン-2-カルバルデヒド(1.9g, 17mmol)から標記化合物(4.2g, 16mmol)を赤褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.22 (3H, s), 3.89–3.96 (2H, m), 3.98–4.06 (2H, m), 5.83 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.96–6.02 (2H, m), 6.11–6.13 (1H, m), 6.22–6.24 (1H, m), 6.82–6.84 (1H, m), 7.02–7.05 (1H, m).

製造例69. 5-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-チオフエン-2-カルバルデヒド

製造例66と同様の手法により、製造例68に記載の5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフエン-2-イル)-(5-メチルフラン-2-イル)-メタノール(4. 2g, 16mmol)から標記化合物(400mg, 1. 9mmol, 11. 8%)を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.21 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.98–6.02 (1H, m), 6.12–6.14 (1H, m), 7.13 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.82 (1H, s).

製造例70. (5-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-チオフエン-2-イル)-メタノール

製造例67と同様の手法により、製造例69に記載の5-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-チオフエン-2-カルバルデヒド(400mg, 1. 9mmol)から標記化合物(210 mg, 1. 0mmol, 52. 6%)を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.20 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.53 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.33 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.94–5.98 (1H, m), 6.02 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.70–6.77 (2H, m).

製造例71. ベンゾフラン-2-イル-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフエン-2-イル)-メタノール

製造例65と同様の手法により、2-(5-プロモ-チオフエン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(6. 0g, 26mmol)およびベンゾフラン-2-カルバルデヒド(3. 8g, 26mmol)から標記化合物(7. 2g, 23. 8mmol, 91. 5%)を黄色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.88–4.06 (4H, m), 5.98 (1H, s), 6.08–6.11 (1H, m), 6.59 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.20–7.30 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

製造例72. (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフエン)-メタノール

製造例66と同様の手法により、製造例71に記載のベンゾフラン-2-イル-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフエン-2-イル)-メタノール(3. 0g, 9. 9mmol)から(

ベンゾフラン-2-イルメチル)-チオフエン-2-カルバルデヒド(1.3g, 5.4mmol, 54.5%)を褐色油状物として得た。この油状物(1.2g)を用いて製造例67と同様の手法により標記化合物(900mg, 3.7mmol, 68.5%)を褐色油状物として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.32 (2H, s), 4.55 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.36 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, s), 6.80 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.17–7.27 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

製造例73. 1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(2.0g, 12.5mmol)およびアニリン(930mg, 10mmol)から標記化合物(1.2, 7.0mmol, 70%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.67–6.70 (1H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.48–7.55 (3H, m), 7.65–7.70 (2H, m), 8.22–8.26 (1H, m), 9.77 (1H, s).

製造例74. C-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例59と同様の手法により、製造例73に記載の1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(1.2g, 7.0mmol)から標記化合物(580mg, 3.37mmol, 48.1%)を淡緑色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.58 (2H, s), 6.19–6.22 (1H, m), 7.16–7.22 (2H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 7.47–7.52 (2H, m).

製造例75. (3-フェノキシベンジル)-カルバミックアシッド フェニルエステル

製造例4に記載された3-フェノキシベンジルアミン(0.5g, 2.5mmol)およびトリエチルアミン(0.35mL, 2.5mmol)をフェニルクロロホルメート(0.29mL, 2.3mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、氷冷下滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮し、標記化合物(0.7g, 2.2mmol, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.24 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.87–7.49 (14H, m), 8.29 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

製造例76. 5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2, 4-ジフルオロフェノール(6.54mL, 68.0mmol)のジメチルスルホキシド(70

mL) 溶液に、水素化ナトリウム(4534mg, 68.0mmol, 60% in oil)を加え40分攪拌した。反応液に5-ニトロ-2-フラアルデヒド(8000mg, 56.7mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(4134mg, 18.44mmol, 33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.54 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.90–7.03 (2H, m), 7.21 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.24–7.31 (1H, m), 9.40 (1H, s).

製造例77. C-(5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(2060mg, 9.19mmol)の7Nアンモニア/メタノール溶液(100mL)溶液に、ラネーニッケル(5.9g)を加え、水素雰囲気下、室温にて24時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(1814mg, 88.06mmol, 87.7%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70 (2H, brs), 3.55 (2H, s), 5.55 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.13 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.05–7.22 (1H, m), 7.21–7.28 (1H, m), 7.43–7.50 (1H, m).

製造例78. 5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2, 5-ジフルオロフェノール(3360mg, 25.83mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(60mL)溶液に、水素化ナトリウム(1032mg, 25.83mmol, 60% in oil)を加え1時間攪拌した。反応液に5-ブロモ-2-フラアルデヒド(3826mg, 21.52mmol)を加え、60℃で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(1104mg, 4.92mmol, 22.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.67 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.93–7.04 (2H, m), 7.15–7.22 (1H, m), 7.24 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.43 (1H, s).

製造例79. C-(5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例77と同様の手法により、5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(2402mg, 11.65mmol)から標記化合物(2353mg, 10.50mmol, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.72 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.71 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.17 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.01–7.12 (2H, m), 7.41–7.50 (1H, m).

製造例80. 2-ベンジルオキシチオフェン

氷冷下、ベンジルアルコール(3.45mL, 33.3mmol)の1, 2-ジメトキシエタン(80mL)溶液に、*n*-ブチルリチウム(2.6Mヘキサン溶液, 13.5mL, 33.3mmol)を滴下し、10分攪拌した。塩化銅(I)(5210mg, 49.45mmol)を加え、氷冷下10分攪拌した後、室温で2.5時間攪拌した。さらに2-ヨードチオフェン(4995mg, 23.78mmol)およびピリジン320mLを加え、加熱還流下、13時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、1N塩酸、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(420mg, 2.21mmol, 9.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 5.08 (2H, s), 6.28 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=1.6, 5.6\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=4.0, 5.6\text{Hz}$ ), 7.30–7.47 (5H, m).

製造例81. 5-ベンジルオキシチオフェン-2-カルボニトリル

窒素雰囲気下、2-ベンジルオキシチオフェン(184mg, 0.967mmol)のジエチルエーテル(4mL)溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ にて*n*-ブチルリチウム(2.47Mヘキサン溶液, 0.47mL, 1.16mmol)を加えた後、氷冷下で1.5時間攪拌した。再び $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、*N,N*-ジメチルホルムアミド( $487\mu\text{l}$ , 4.84mmol)を加え、室温に昇温しながら45分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルで濾過し、ろ液を減圧濃縮し、5-ベンジルオキシチオフェン-2-カルバルデヒド(171mg)を得た。

得られた5-ベンジルオキシチオフェン-2-カルバルデヒド(171mg)を*N,N*-ジ

メチルホルムアミド(4mL)に溶解し、ピリジン(82  $\mu$ l, 1.02mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(65mg, 0.94mmol)を加え、60℃で30分攪拌した後、氷冷し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(635mg, 3.92mmol)を加え、再度60℃に昇温して35分攪拌し、トリエチルアミン(272  $\mu$ l, 1.96mmol)を加えさらに30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層をシュウ酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(30mg, 0.14mmol, 14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 5.15 (2H, s), 6.28 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.38–7.48 (5H, m).

製造例82. 2-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

窒素雰囲気下、-78℃に冷却した2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フラン(8272mg, 59.03mmol)のテトラヒドロフラン(160mL)溶液に、*n*-ブチルリチウム(2.66Mヘキサン溶液, 25.5mL, 67.88mmol)を滴下し、10分攪拌した。この溶液に3-フルオロベンジルブロミド(14.50g, 76.73mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液を滴下し、-78℃で1時間、室温で1.25時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物と原料である2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フランの混合物(8033mg)を得た。

製造例83. 5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド

2-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソランおよび2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フランの混合物(8033mg)のメタノール(80mL)溶液に、シュウ酸(22g, 115mmol)の水溶液(80mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精

製し、標記化合物(4084mg, 20.0mmol, 34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.07 (2H, s), 6.23 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.90–7.10 (3H, m), 7.18 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.25–7.37 (1H, m), 9.56 (1H, s).

製造例84. C-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例77と同様の手法により、5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド(4084mg, 20.0mmol)から標記化合物(4104mg, 20.0mmol, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.60 (2H, brs), 3.31 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.97–6.11 (2H, m), 6.82–7.15 (3H, m), 7.20–7.41 (1H, m).

製造例85. 2-(3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン

1H-1, 2, 3-トリアゾール(2000mg, 28.96mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(60mL)溶液に、水素化ナトリウム(1159mg, 28.96mmol, 60% in oil)を加え30分攪拌した。この中にN-(3-プロモプロピル)フタルイミド(7057mg, 26.32mmol)およびヨウ化カリウム(431mg, 2.63mmol)を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(3526mg, 13.75mmol, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.19–2.28 (2H, m), 3.65 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, s), 7.80–7.89 (4H, m).

製造例86. 3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピルアミン

2-(3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン(1782mg, 6.95mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン混合溶液(5:4, 27mL)に、ヒドラジン-水和物(371  $\mu\text{l}$ , 7.65mmol)を加え、室温で5日間攪拌した。メタノール(8mL)を加え、さらに加熱還流下、3.25時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解しNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)により精製し、標記化

合物(491mg, 1.36mmol, 19.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.85–1.93 (2H, m), 2.46–2.51 (2H, m), 4.42–4.52 (2H, m), 7.75 (2H, s).

#### 製造例87. 3-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

3-ブロモ-ベンゾニトリル(500mg, 2.75mmol)、ベンジルアミン(360  $\mu\text{l}$ , 3.30mmol)、2, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(8.6mg, 14  $\mu\text{mol}$ )、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(19mg, 21  $\mu\text{mol}$ ) およびナトリウム tert-ブトキシド(370mg, 3.85mmol)をトルエン(10mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、80℃で22時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製し、標記化合物(331mg, 1.59mmol, 58%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.33 (2H, m), 4.34 (1H, s), 6.79–6.83 (2H, m), 6.97 (1H, dt,  $J=1.2, 7.7\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.29–7.39 (5H, m).

#### 製造例88. 4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル

製造例87と同様の手法により、4-ブロモ-ベンゾニトリル(500mg, 2.75mmol) およびフェニルアミン(300  $\mu\text{l}$ , 3.30mmol)から標記化合物(460mg, 2.37mmol, 86%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 6.04 (1H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

#### 製造例89. 4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

製造例87と同様の手法により、4-ブロモ-ベンゾニトリル(500mg, 2.75mmol) およびベンジルアミン(360  $\mu\text{l}$ , 3.30mmol)から標記化合物(472mg, 2.27mmol, 83%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.38 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.58 (1H, s), 6.59 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29–7.39 (5H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

#### 製造例90. 2-(3-ブロモ-フェニル)-[1, 3]ジオキソラン

3-ブロモベンズアルデヒド(4.00g, 21.6mmol)、エタン-1, 2-ジオール(6.03mL, 108mmol)、トルエン-4-スルホニックアシッド 一水和物(186mg, 1.08mmol)



ol)をトルエン(80mL)に溶解し、加熱還流下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(4.79g, 20.9mmol, 97%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.02–4.05 (2H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 5.79 (1H, s), 7.23–7.27 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dt,  $J=1.1, 7.1\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, s).

#### 製造例91. 2-(3-フェニルスルファニル-フェニル)-[1, 3]ジオキソラン

窒素雰囲気下、製造例90に記載の2-(3-ブロモ-フェニル)-[1, 3]ジオキソラン(515mg, 2.25mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ でn-ブチルリチウム(2.47Mヘキサン溶液, 1.64mL, 4.05mmol)を加え、15分攪拌した後、ジフェニルジスルフィド(540mg, 2.48mmol)を加え、3時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(402mg, 1.56mmol, 69%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.01–4.06 (2H, m), 4.09–4.14 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.22–7.39 (8H, m), 7.48 (1H, s).

#### 製造例92. 3-フェニルスルファニル-ベンズアルデヒド

製造例91に記載の2-(3-フェニルスルファニル-フェニル)-[1, 3]ジオキソラン(396mg, 1.53mmol)をエタノール(5mL)、水(5mL)、テトラヒドロフラン(5mL)および硫酸(1mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下2.5時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(323mg, 1.51mmol, 98%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.31–7.39 (3H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 7.52

(1H, d, J=7.9Hz), 7.71 (1H, d, J=7.3Hz), 7.76 (1H, s), 9.94 (1H, s).

製造例93. (3-フェニルスルファニル-フェニル)-メタノール

製造例92に記載の3-フェニルスルファニル-ベンズアルデヒド(321mg, 1.49mmol)をエタノール(6mL)に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(113mg, 2.98mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(220mg, 1.02mmol, 68%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.73 (2H, s), 4.66 (1H, s), 7.18–7.37 (9H, m).

製造例94. 2-(3-フェニルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例93に記載の(3-フェニルスルファニル-フェニル)-メタノール(212mg, 0.980mmol)、フタルイミド(144mg, 0.980mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(170  $\mu\text{l}$ , 1.08mmol)およびトリフェニルホスフィン(308mg, 1.18mmol)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(124mg, 0.359mmol, 37%)を白色固体で得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.80 (2H, s), 7.17–7.36 (9H, m), 7.73 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz), 7.86 (2H, dd, J=2.9, 5.3Hz).

製造例95. 3-フェニルスルファニル-ベンジルアミン

製造例94に記載の2-(3-フェニルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン(123mg, 0.356mmol)をエタノール(3mL)に溶解させ、0℃でヒドラジーン-水和物(518  $\mu\text{l}$ , 10.7mmol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(75mg, 0.35mmol, 98%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.83 (2H, s), 7.19–7.36 (9H, m).

製造例96. 2-(4-ブロモフェニル)-[1, 3]ジオキソラン

4-ブロモベンズアルデヒド (4.00g, 21.6mmol)、エタン-1, 2-ジオール (6.03mL, 108mmol) およびトルエン-4-スルホン酸一水和物 (186mg, 1.08mmol) をトルエン (80mL) に溶解し、加熱還流下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1) で精製し、標記化合物 (4.66g, 20.3mmol, 94%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.01–4.05 (2H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 5.77 (1H, s), 7.35 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

製造例97. 2-(4-ベンジルスルファニルフェニル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例91と同様の手法により、製造例96に記載の2-(4-ブロモフェニル)-[1, 3]ジオキソラン (1.00g, 4.37mmol) およびベンジルジスルフィド (1.18g, 4.81mmol) から標記化合物 (568mg, 2.09mmol, 48%) を白色固体で得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.02–4.04 (2H, m), 4.10–4.13 (2H, m), 4.13 (2H, s), 5.76 (1H, s), 7.23–7.27 (1H, m), 7.28–7.32 (6H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

製造例98. 4-ベンジルスルファニルベンズアルデヒド

製造例92と同様の手法により、製造例97に記載の2-(4-ベンジルスルファニルフェニル)-[1, 3]ジオキソラン (568mg, 2.09mmol) から標記化合物 (462mg, 2.02mmol, 97%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.24 (2H, s), 7.26–7.40 (7H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 9.92 (1H, s).

製造例99. (4-ベンジルスルファニルフェニル)-メタノール

製造例93と同様の手法により、製造例98に記載の4-ベンジルスルファニルベンズアルデヒド (462mg, 2.02mmol) から標記化合物 (406mg, 1.76mmol, 87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.11 (2H, s), 4.65 (2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.20–7.35 (8H, m), 7.37 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ).

製造例100. 2-(4-ベンジルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例99に記載の(4-ベンジルスルファニル)-メタノール(406mg, 1.76mmol)から標記化合物(563mg, 1.57mmol, 89%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.09 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.20–7.35 (5H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ), 7.84 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ).

製造例101. 4-ベンジルスルファニル-ベンジルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例100に記載の2-(4-ベンジルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン(563mg, 1.57mmol)から標記化合物(260mg, 1.13mmol, 72%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.83 (2H, s), 4.10 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.19–7.32 (7H, m).

製造例102. (5-フェニルアミノメチル-フラン-2-イル)-メタノール

アセティックアシッド 5-ホルミル-フラン-2-イルメチルエステル(2.00g, 11.9mmol)、アニリン(1.63mL, 17.9mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(5.04g, 23.8mmol)を、0℃でテトラヒドロフラン(40mL)および酢酸(1mL)の混合溶液に懸濁させ、室温で7時間攪拌した。反応溶液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、アセティックアシッド 5-フェニルアミノメチル-フラン-2-イルメチルエステルおよびアニリンの混合物(2.91g)を淡黄色油状物として得た。

続いて、得られたアセティックアシッド 5-フェニルアミノメチル-フラン-2-イルメチルエステルおよびアニリンの混合物(2.91g)ならびに炭酸カリウム(3.28g, 23.7

mmol)をメタノール(60mL)に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(1.99g, 9.79mmol, 82%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (1H, brs), 4.31 (2H, s), 4.59 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.19 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.23 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.68 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

製造例103. 2-(5-フェニルアミノメチルフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例102に記載の(5-フェニルアミノメチルフラン-2-イル)-メタノール(1.58g, 7.77mmol)から標記化合物(603mg, 1.81mmol, 23%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.25 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.14 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.28 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.63 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.14 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.72 (2H, dd,  $J=3.1, 5.3\text{Hz}$ ), 7.87 (2H, dd,  $J=3.1, 5.3\text{Hz}$ ).

製造例104. (5-アミノメチルフラン-2-イルメチル)-フェニルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例103に記載の2-(5-フェニルアミノメチルフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン(251mg, 0.755mmol)から標記化合物(92mg, 0.46mmol, 60%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.79 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.06 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.68 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

製造例105. (2-(5-[1,3]ジオキソラン-2-イルフラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン

5-[1,3]ジオキソラン-2-イルフラン-2-カルバルデヒド(2.03g, 12.1mmol)、トリメチルスルホニウムブロミド(1.90g, 12.1mmol)および水酸化カリウム(779mg, 13.9mmol)をアセトニトリル(75mL)に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液

に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2-(5-オキシラニル-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(2.25g)を淡黄色油状物として得た。

得られた2-(5-オキシラニル-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(2.25g)およびシリカゲル(5.00g)を酢酸エチル(40mL)に懸濁し、室温で6.5時間攪拌した。反応溶液をろ過後、ろ液を減圧留去し、(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-アセトアルデヒド(1.57g)を黄色油状物として得た。

次に、得られた(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-アセトアルデヒド(1.57g)、アニリン(0.94mL, 10.3mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.76g, 17.2mmol)を0℃でテトラヒドロフラン(30mL)および酢酸(1mL)の混合溶液に懸濁させ、室温で19時間攪拌した。反応溶液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(453mg, 1.75mmol, 14%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.95 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.99–4.06 (2H, m), 4.10–4.15 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.06 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.37 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.62 (2H, dd,  $J=1.1, 8.6\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, tt,  $J=1.1, 7.3\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, dd,  $J=7.3, 8.6\text{Hz}$ ).

#### 製造例106. 5-(2-フェニルアミノ-エチル)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例44と同様の手法により、製造例105に記載の(2-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン(453mg, 1.75mmol)から標記化合物(314mg, 1.46mmol)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.05 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.33 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.62 (2H, dd,  $J=1.1, 8.6\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.17–7.21 (3H, m), 9.55 (1H, s).

#### 製造例107. (2-(5-アミノメチル-フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン

製造例45と同様の手法により、製造例106に記載の5-(2-フェニルアミノ-エチル

)-フラン-2-カルバルデヒド(150mg, 0.697mmol)から標記化合物(117mg, 0.541mmol, 78%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.92 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.78 (2H, s), 6.00 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.62 (2H, dd,  $J=1.1$ ,  $8.6\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, dd,  $J=7.3$ ,  $8.6\text{Hz}$ ).

製造例108. 2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

4-ブロモチオフェン-2-カルバルデヒド(9.24g, 48.4mmol)、エタン-1, 2-ジオール(13.5mL, 242mmol)、トルエン-4-スルホンニックアシッド一水和物(416mg, 2.42mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、加熱還流下、1.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(11.8g, 定量的)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.02-4.04 (2H, m), 4.09-4.11 (2H, m), 6.07 (1H, s), 7.08 (1H, dd,  $J=0.73$ ,  $1.5\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

製造法109. 2-(4-フェノキシチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例33と同様の手法により、製造例108に記載の2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(6.96g, 29.6mmol)およびフェノール(6.60g, 71.0mmol)から標記化合物(5.40g, 21.7mmol, 73%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.00-4.04 (2H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.04 (2H, dd,  $J=1.1$ ,  $8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, tt,  $J=1.1$ ,  $7.3\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, dd,  $J=7.3$ ,  $8.6\text{Hz}$ ).

製造例110. 4-フェノキシチオフェン-2-カルバルデヒド

製造例34と同様の手法により、製造例109に記載の2-(4-フェノキシチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(500mg, 2.01mmol)から標記化合物(183mg, 0.896mmol, 44%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.04 (1H, dd,  $J=1.3$ ,  $1.6\text{Hz}$ ), 7.07 (2H, dd,

J=1.1, 8.8Hz), 7.16 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.35 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz), 7.51 (1H, d, J=1.7Hz), 9.84 (1H, s).

製造例111. C-(4-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例35と同様の手法により、製造例110に記載の4-フェノキシチオフェン-2-カルバルデヒド(183mg, 0.896mmol)から標記化合物(94mg, 0.458mmol, 51%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.99 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=1.7Hz), 6.69–6.70 (1H, m), 7.05 (2H, dd, J=1.1, 7.7Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33 (2H, dd, J=7.5, 8.6Hz).

製造例112. 5-オキソ-2, 5-ジヒドロイソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル

2-エトキシメチレン-マロニックアシッド ジエチルエステル(5.00g, 23.1mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(4.01g, 57.8mmol)およびトリエチルアミン(8.06mL, 57.8mmol)をエタノール(100mL)に溶解し、室温で17時間攪拌した後、加熱還流下4.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、1N塩酸を塩が析出してくるまで加えた。析出した塩をろ取し、標記化合物(2.39g, 15.2mmol, 66%)の塩酸塩を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 4.08 (2H, q, J=7.1Hz), 4.90 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J=6.8Hz).

製造例113. 5-オキソ-2-フェノキシチオカルボニル-2, 5-ジヒドロイソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例112に記載の5-オキソ-2, 5-ジヒドロイソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル(1.00g, 5.17mmol)、フェニル クロロチオホルメート(786  $\mu\text{l}$ , 5.69mmol)およびピリジン(919  $\mu\text{l}$ , 11.4mmol)を0°Cでトルエン(20mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応溶液に水を0°Cに加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(1.66g, 5.66mmol, 定量的)を淡黄色固体として得た。



$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.39 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, dd,  $J=1.3, 8.6\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, dd,  $J=7.1, 8.8\text{Hz}$ ), 9.30 (1H, s).

製造例114. 2-フェノキシチアゾール-5-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例113に記載の5-オキソ-2-フェノキシチオカルボニル-2, 5-ジヒドロイソキサゾール-4-カルボキシリクアシッド エチルエステル (500mg, 2.01mmol) をアセトン (500mL) に溶解し、室温で30分光 (300nm) を照射した。反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、標記化合物 (384mg, 1.54mmol, 90%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.35 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.26–7.35 (3H, m), 7.47 (2H, dd,  $J=7.5, 8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, s).

製造例115. (2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メタノール

製造例114に記載の2-フェノキシチアゾール-5-カルボキシリクアシッド エチルエステル (384mg, 1.54mmol) をテトラヒドロフラン (5mL) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  で水素化アルミニウムリチウム (292mg, 7.70mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、 $0^\circ\text{C}$  で水 (292  $\mu\text{l}$ )、5N水酸化ナトリウム水溶液 (292  $\mu\text{l}$ )、水 (876  $\mu\text{l}$ ) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:4) で精製し、標記化合物 (270mg, 1.30mmol, 85%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.73 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, s), 7.25–7.29 (3H, m), 7.41–7.45 (2H, m).

製造例116. 2-(2-フェノキシチアゾール-5-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例115に記載の(2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メタノール (270mg, 1.30mmol) から標記化合物 (131mg, 0.389mmol, 30%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.89 (2H, s), 7.21–7.28 (4H, m), 7.40 (2H, t,

J=8.0Hz), 7.73 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz), 7.86 (2H, dd, J=2.9, 5.5Hz).

製造例117. C-(2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メチルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例116に記載の2-(2-フェノキシチアゾール-5-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(131mg, 0.389mmol)から標記化合物(63mg, 0.31mmol, 78%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.95 (2H, s), 7.03 (1H, t, J=1.1Hz), 7.25–7.28 (3H, m), 7.39–7.43 (2H, m).

製造例118. 4-ベンジルオキシ-2-フルオロベンゾニトリル

4-ヒドロキシ-2-フルオロベンゾニトリル(1.0g, 7.3mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、炭酸カリウム(2.0g, 15mmol)およびベンジルブロミド(0.87mL, 7.3mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、標記化合物(1.5g, 6.7mmol, 92%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 5.11 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.4, 11.0Hz), 6.83 (1H, ddd, J=0.6, 2.4, 8.8Hz), 7.37–7.43 (5H, m), 7.52 (1H, dd, J=7.5, 8.6Hz).

製造例119. 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンゾニトリル

4-ホルミル-ベンゾニトリル(3.00g, 22.9mmol)、エタン-1, 2-ジオール(6.38mL, 115mmol)およびトルエン-4-スルホンニックアシッド一水和物(197mg, 1.15mmol)をトルエン(60mL)に溶解し、加熱還流下、10時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(3.78g, 21.6mmol, 94%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.04–4.13 (4H, m), 5.85 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.1Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz).

製造例120. 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミン

製造例119に記載の4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンゾニトリル(3.78g, 21.6mmol)をテトラヒドロフラン(76mL)に溶解し、0℃で水素化アルミニウムリチウム(4.09g, 108mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水(4.09mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(4.09mL)、水(12.3mL)を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、標記化合物(3.92g, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.89 (2H, s), 4.03–4.16 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.34 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

製造例121. 5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(5.00g, 32.5mmol)、3-クロロフェノール(6.90mL, 65.0mmol)および炭酸カリウム(13.4g, 97.5mmol)をジメチルスルホキシド(50mL)に懸濁し、60℃で4時間攪拌した。反応液に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(5.56g, 23.6mmol, 73%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 6.49 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, ddd,  $J=0.92, 2.4, 8.2\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, t,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, ddd,  $J=0.92, 2.0, 8.1\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.4 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ).

製造例122. 2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例36と同様の手法により、2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(8.00g, 30.4mmol)および1-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン(4.48mL, 36.5mmol)から標記化合物(4.33g, 16.4mmol, 54%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.97–4.03 (2H, m), 4.06–4.13 (2H, m), 4.14 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.01–7.08 (2H, m), 7.19–7.23 (2H, m).

製造例123. 5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例122に記載の2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(4.33g, 16.4mmol)をメタノール(40mL)および水(10mL)の混合溶媒に溶解し、1N塩酸(20mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(3.54g, 16.1mmol, 98%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.22 (2H, s), 6.94 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.05–7.13 (2H, m), 7.21–7.28 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 9.81 (1H, s).

製造例124. (5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例123に記載の5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(2.81g, 12.7mmol)をエタノール(40mL)に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(964mg, 25.4mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(2.10g, 9.45mmol, 74%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.14 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.69 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.02–7.10 (2H, m), 7.19–7.26 (2H, m).

製造例125. 2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-イソインドル-1, 3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例124に記載の(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-メタノール(2.10g, 9.44mmol)から標記化合物(1.49g, 4.24mmol, 45%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.08 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.63 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.99–7.08 (2H, m), 7.12–7.23 (2H, m), 7.70 (2H, dd,  $J=3.1, 5.5\text{Hz}$ ), 7.84 (2H, dd,  $J=3.1, 5.5\text{Hz}$ ).

製造例126. C-(5-(2-フルオロベンジル)チオフエン-2-イル)-メチルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例125に記載の2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(1.49g, 4.24mmol)から標記化合物(901mg, 4.07mmol, 96%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.01–7.09 (2H, m), 7.18–7.25 (2H, m).

製造例127. (5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-イル)-メタノール

製造例109に記載の2-(4-フェノキシチオフエン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(4.88g, 19.7mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(3.85g, 21.7mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、室温で4.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルろ過することで2-(5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(5.48g)を淡黄色油状物として得た。

続いて製造例34と同様の手法により、2-(5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(5.48g)から5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-カルバルデヒド(3.11g)を無色油状物として得た。

続いて製造例93と同様の手法により、5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-カルバルデヒド(3.11g, 11.0mmol)から標記化合物(2.76g, 9.68mmol, 88%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.70 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.98 (2H, dd,  $J=1.1, 8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, tt,  $J=1.1, 7.5\text{Hz}$ ), 7.29–7.34 (2H, m).

製造例128. 2-(5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例127に記載の(5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-イル)-メタノール(2.71g, 9.50mmol)から標記化合物(2.66g, 6.42mmol, 68%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.86 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.95 (2H, dd,

J=1.1, 8.8Hz), 7.08 (1H, t, J=7.5Hz), 7.30 (2H, dd, J=7.3, 8.8Hz), 7.70–7.76 (2H, m), 7.83–7.88 (2H, m).

製造例129. C-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例128に記載の2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジエン(2.66g, 6.42mmol)から標記化合物(1.62g, 5.70mmol, 89%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.94 (2H, s), 6.53 (1H, t, J=1.1Hz), 6.97 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.08 (1H, tt, J=1.1, 7.5Hz), 7.31 (2H, dd, J=7.5, 8.8Hz).

製造例130. 3-アミノメチルフェノール

製造例38と同様の手法により、3-ヒドロキシベンズアルデヒド(3.0g, 24mmol)から標記化合物(2.9g, 24mmol, 97%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.60 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=7.5Hz), 6.68–6.70 (2H, m), 7.03–7.07 (1H, m).

製造例131. 1-キノリン-6-イル-エタノン

窒素雰囲気下、6-ブロモキノリン(4.4g, 21.3mmol)、1-エトキシビニル(トリn-ブチル)チン(10g, 27.69mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.2g, 1.7mmol)をトルエン(120mL)に溶解させ、80℃で7時間攪拌した。室温下、反応溶液に5M塩酸(30mL)およびテトラヒドロフラン(150mL)を加え15時間攪拌した。反応液を細粉した氷を入れた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)に注ぎ、pH8–9に調整してセライト濾過した。ろ液を酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。有機層を減圧留去後、赤褐色油状物(16.8g)の残渣を得た。これに酢酸エチル(20mL)を加え溶解後、シリカゲル(80mL)を加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5ついでヘキサン:酢酸エチル=60:40)にて精製し、黄色固形物(4.16g)を得た。この黄色固形物を酢酸エチル(100mL)に溶解後、1M塩酸(70, 50mL)で2回抽出し、水層を炭酸水素ナトリウムでpH8とした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、有機層を減圧留去後、標記化合物(2.98g/17.4m

mol, 77%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.73 (3H, s), 7.07 (1H, dd,  $J=8.4, 4.4$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.27 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 8.50–8.53 (1H, m), 8.70 (1H, m), 9.02 (1H, m).

#### 製造例132. 4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンゾニトリル

窒素雰囲気下、3,4-ジヒドロキシ-ベンゾニトリル(1. 36g, 10mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(1. 5g, 13mmol)のジメチルスルホキシド(15mL)溶液に、室温下ベンジルクロリド(1. 5mL, 13mmol)を加え24時間攪拌した。反応溶液にシリカゲル(100mL)を少しずつ加え吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(2. 38g)の淡黄色油状物を得、これをさらに、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=90:10ついで85:15)にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(0. 588g, 2. 61mmol, 24. 8%)を淡黄色固形物として得た。

窒素雰囲気下、得られた4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(300mg, 1. 33mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(300mg, 2. 66mmol)のジメチルスルホキシド(4mL)溶液に、氷冷攪拌下、クロロメチル メチル エーテル(0. 204mL, 2. 66mmol)を少しずつ加え、2日間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲル(25mL)を加え、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、標記化合物(306mg, 0. 829mmol, 85. 3%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.46(3H, s), 5.26(2H, s), 5.27(2H, s), 7.26(1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.36–7.44(4H, m), 7.45(1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.50–7.53(2H, m).

#### 製造例133. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル

3-ヒドロキシベンゾニトリル(1. 19g, 10mmol)および4-ブロモ-2-メチル-2-ブテン(1. 66g, 10mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、炭酸カリウム(1. 66g, 12mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、

酢酸エチル(50mL)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)にて精製し、標記化合物(1.71g, 10mmol, 99.4%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.48(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.28(1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 製造例134. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミン

製造例133に記載の3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル(1.71g, 10mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0.57g, 15mmol)を加え、70℃に加温した後2時間攪拌を続けた。反応液を氷冷後、水(0.6mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.6mL)、水(1.8mL)の順で加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(20mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(1.50g, 8.52mmol, 85.2%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.68(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.48(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.77(1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.87(1H, s), 7.23(1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 製造例135. (3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル

3-シアノベンジルブロミド(9.8g, 50mmol)およびトリエチルホスファイト(9.97g, 60mmol)を140℃で3時間攪拌した。得られた残渣を蒸留し、145℃/1mmHgの溜分を集め、標記化合物(10g, 39.5mmol, 79.1%)を無色油状物として得た。

#### 製造例136. 3-(2-メチルプロペニル)ベンゾニトリル

水素化ナトリウム(0.40g, 10mmol, 60% in oil)をテトラヒドロフラン(5mL)に懸濁し、室温で攪拌下、製造例135で得られた(3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(2.53g, 10mmol)を滴下した。60℃で一時間攪拌した後、室温に戻しアセトン(0.92g, 20mmol)を滴下した、さらに室温にて30分攪拌した。



反応液に水(100mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=97:3)で精製し、標記化合物(0.44g, 2.80mmol, 28%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.85(3H, s), 1.93(3H, s), 6.23(1H, s), 7.40–7.50(4H, m).

製造例137. (3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン)

製造例136に記載の3-(2-メチルプロペニル)ベンゾニトリル(0.44g, 2.8mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0.16g, 4.2mmol)を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0.16mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.16mL)、水(0.48mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(10mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(0.40g, 2.48mmol, 88.7%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 3.85(2H, s), 6.27(1H, s), 7.11–7.28(4H, m).

製造例138. 3-シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル

カリウムtert-ブトキシド(1.12g, 10mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に懸濁し、室温で攪拌下、(3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(2.53g, 10mmol)を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、シクロペンタノン(0.84g, 10mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(100mL)を加えた後、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=97:3)で精製し、標記化合物(1.32g, 7.21mmol, 72.3%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.65–1.79(4H, m), 2.47–2.58(4H, m), 6.33(1H, s), 7.40–7.57(4H, m).

製造例139. 3-シクロペンチリデンメチル-ベンジルアミン

製造例138に記載の3-シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル(1.32g, 7.21mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0.41g, 10.8mmol)を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0.41mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.41mL)、水(1.23mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(20mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(1.30g, 6.95mmol, 96.4%)を無色油状物として得た。

製造例140. (5-ブロモチオフェン-2-イル)メタノール

5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド(25g, 131mmol)をエタノール-テトラヒドロフラン(1:1)の混合溶媒(200mL)に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(1.86g, 49mmol)を少量ずつ加え、30分攪拌を続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え30分攪拌した。反応液を酢酸エチル(100mL)にて抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)で精製し、標記化合物(6.7g, 34.7mmol, 26.5%)を無色油状物として得た。

製造例141. 2-ブロモ-5-クロロメチルチオフェン

製造例140に記載の(5-ブロモチオフェン-2-イル)メタノール(6.7g, 34.7mmol)をジエチルエーテル(40mL)に溶解し、これに濃塩酸10mLを加え、室温にて8時間激しく攪拌した。反応液に氷水(200mL)を加え、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、標記化合物(7.3g, 34.5mmol, 99.4%)を無色油状物として得た。

製造例142. (5-ブロモチオフェン-2-イルメチル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル

製造例141に記載の2-ブロモ-5-クロロメチルチオフェン(7.3g, 34.5mmol)およびトリエチルホスファイト(6.35g, 38.2mmol)を140℃で3時間攪拌した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)で精製し、標記化合物(8.82g, 31.2mmol, 90.3%)を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27–1.36(6H, m), 3.25(2H, d,  $J=24\text{Hz}$ ), 4.05–4.16(4H, m), 6.72(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

製造例143. 2-ブロモ-5-(2-メチルプロペニル)-チオフエン

製造例142に記載の(5-ブロモチオフエン-2-イルメチル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(3.13g, 10mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、この溶液に室温で攪拌下、水素化ナトリウム(0.40g, 10mmol, 60% in oil)を加えた。60℃にて30分攪拌した後、アセトン(1g, 17.2mmol)を加え、さらに30分攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、ヘキサン(50mL)で抽出し、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、標記化合物(60mg, 0.27mmol, 2.7%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90(3H, s), 1.93(3H, s), 6.27(1H, s), 6.62(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

製造例144. 5-(2-メチルプロペニル)-チオフエン-2-カルボニトリル

製造例143に記載の2-ブロモ-5-(2-メチルプロペニル)-チオフエン(60mg, 0.27mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、160℃にてシアン化銅(62mg, 0.69mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液を冷却後、濃アンモニア水(5mL)を加え、ジエチルエーテル(10mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)で精製し、標記化合物(15mg, 0.092mmol, 34%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.97(3H, s), 2.00(3H, s), 6.39(1H, s), 6.85(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ).

製造例145. C-(5-(2-メチルプロペニル)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン

製造例144に記載の5-(2-メチルプロペニル)-チオフエン-2-カルボニトリル(15mg, 0.092mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(10mg, 0.26mmol)を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0.01mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.01mL)、水

(0.03mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(5mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(14mg, 0.083mmol, 91.1%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.09(2H, s), 6.33(1H, s), 6.75(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.95(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

#### 製造例146. 3-イソブチルベンジルアミン

製造例137に記載の3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン(100mg, 0.621mmol)をエタノール(5mL)に溶解し、これに10%パラジウム-炭素(50%含水, 20mg)を加え、室温で水素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒を濾過した後、溶媒を溜去し、標記化合物(58mg, 56.6%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90(6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.87(1H, dq,  $J=7.6, 6.8\text{Hz}$ ), 2.48(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.84(2H, s), 7.02–7.28(4H, m).

#### 製造例147. 2-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン

カリウムtert-ブトキシド(1.81g, 16.2mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に懸濁し、室温で窒素気流下において攪拌しながらチオフェン-2-イルメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(6.38g, 16.2mmol)を加え、室温にて30分攪拌した。その後反応溶液にシクロプロパンカルボキシアルデヒド(1.13g, 16.2mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、ヘキサン(50mL)で抽出した。有機層をシリカゲル(10g)に通して濾過し、ろ液を減圧下溜去し、標記化合物(1.27g, 8.47mmol, 52.3%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.44–0.52(2H, m), 0.76–0.84(2H, m), 1.451.55(1H, m), 5.60(1H, dd,  $J=8.8, 15.6\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.92(1H, dd,  $J=3.2, 5.2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, dd,  $J=3.2, 5.2\text{Hz}$ ), 7.05(1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

#### 製造例148. 5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-カルボキシアルデヒド

製造例147に記載の2-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン(1.27g, 8.47mmol)を無水ジエチルエーテル(20mL)に溶解し、氷冷で攪拌下、n-ブチルリチウム(2.47Mヘキサン溶液, 4.1mL, 10.2mmol)を滴下し、30分攪拌した。反応液をドライアイス-アセトン浴で冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(2g, 27.4mmol)を

加え、そのまま30分攪拌した。反応液に酢酸(1mL)、水(10mL)を順次加え、室温に戻した。反応液を酢酸エチル(50mL)で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)にて精製し、標記化合物(960 mg, 5.39mmol, 63.7%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.57–0.63(2H, m), 0.88–0.94(2H, m), 1.53–1.60(1H, m), 5.84(1H, dd,  $J=9.2, 15.6\text{Hz}$ ), 6.59(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.91(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.80(1H, s).

製造例149. (5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メタノール

製造例148に記載の5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-アルデヒド(960 mg, 5.39mmol)をテトラヒドロフラン-エタノール(2:1)の混合溶媒(30mL)に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(100mg, 2.64mmol)を加え、30分攪拌した。反応液に酢酸(0.5mL)、水(10mL)を順次加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(930mg, 5.19mmol, 96.2%)を無色油状物として得た。

製造例150. 2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)イソインドール-1,3-ジオン

製造例149に記載の(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メタノール(930mg, 5.19mmol)、トリフェニルホスフィン(2040mg, 7.78mmol)およびフタルイミド(1140mg, 7.78mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、室温で攪拌下、アゾジカルボキシリクアシッド ジメチルエステル(1140mg, 7.78mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で溜去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記化合物(330mg, 1.07mmol, 20.6%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.44–0.48(2H, m), 0.76–0.80(2H, m), 1.42–1.50(1H, m), 4.92(2H, s), 5.52(1H, dd,  $J=8.8, 15.6\text{Hz}$ ), 6.47(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ),

6.62(1H, d, J=3.6Hz), 6.93(1H, d, J=3.6Hz), 7.67–7.73(2H, m), 7.82–7.86(2H, m).

製造例151. C-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例150に記載の2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)イソインドール-1, 3-ジオン(330mg, 1.02mmol)をエタノール(50mL)に溶解し、これにヒドラジーン水和物(500mg, 10mmol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に2N水酸化ナトリウム溶液(10mL)および水(100mL)を加えヘキサン(50mL)で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(180mg, 1.01mmol, 98.6%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.44–0.48(2H, m), 0.76–0.80(2H, m), 1.42–1.50(1H, m), 3.96(2H, s), 5.52(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 6.65(1H, d, J=3.6Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz).

製造例152. C-(5-(2,2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

標記化合物を製造例147ないし151と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.42–0.46(2H, m), 0.61–0.66(2H, m), 0.83–0.88(4H, m), 1.16–1.23(1H, m), 1.96–2.03(1H, m), 3.96(2H, s), 6.30(1H, s), 6.85(1H, d, J=3.2Hz), 6.90(1H, d, J=3.2Hz).

製造例153. メタンスルホニックアシッド 2-フルオロベンジルエステル

氷冷下、2-フルオロベンジルアルコール(4.40g, 34.9mmol)のジクロロメタン(40mL)溶液にメタンスルホンクロリド(3.24mL, 41.9mmol)およびトリエチルアミン(5.84mL, 41.9mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、標記化合物(4.62g, 65%)を茶色油状物として得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

製造例154. 4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミン

製造例6と同様の手法により、p-シアノフェノール(2.70g, 22.7mmol)および製造例153に記載のメタンスルホニックアシッド 2-フルオロベンジルエステル(4.

63g, 22.7mmol)から標記化合物(710mg, 14%)を黄色油状物として得た。

製造例155. 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

製造例6と同様の手法により、p-シアノフェノール(3.00g, 25.2mmol)および4-フルオロベンジルブロミド(4.76g, 25.2mmol)から4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル(5.89g, 定量的)を得た。

次に、得られた4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル(1.5g, 6.6mmol)から製造例6と同様の手法により、標記化合物(1.02g, 67%)を黄色固体として得た。

製造例156. 5-(4-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-カルボニトリル

製造例22と同様の手法により、5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル(771mg, 5mmol)および4-クロロフェノール(643mg, 5mmol)から、標記化合物(770mg, 3.27mmol, 65%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.72(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.30–7.32(2H, m), 7.50–7.52(2H, m), 7.67(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ )

製造例157. C-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン

製造例23と同様の手法により、製造例156に記載の5-(4-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-カルボニトリル(350mg, 1.49mmol)から、標記化合物(307mg, 1.28mmol, 86%)を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.19(2H, brs), 3.81–3.82(2H, m), 6.53–6.54(1H, m), 6.69–6.70(1H, m), 7.10–7.13(2H, m), 7.42–7.45(2H, m).

製造例158. 5-(2-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-カルボニトリル

製造例22と同様の手法により、5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル(771mg, 5mmol)および2-クロロフェノール(643mg, 5mmol)から、標記化合物(516mg, 2.19mmol, 44%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.63(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.35–7.40(1H, m), 7.42–7.50(2H, m), 7.61–7.65(2H, m).

製造例159. C-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン

製造例23と同様の手法により、製造例158に記載の5-(2-クロロフェノキシ)-チ

オフェン-2-カルボニトリル(356mg, 1.51mmol)から、標記化合物(305mg, 1.27mmol, 72%)を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.10(2H, brs), 3.80(2H, s), 6.48–6.50(1H, m), 6.66–6.72(1H, m), 7.15–7.23(2H, m), 7.34–7.38(1H, m), 7.56–7.59(1H, m).

製造例160. 5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例22と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(771mg, 5mmol)および2-フルオロフェノール(673mg, 6mmol)から、標記化合物(684mg, 3.12mmol, 77%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.76(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.29–7.33(1H, m), 7.35–7.41(1H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.79(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ).

製造例161. C-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例23と同様の手法により、製造例160に記載の5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(350mg, 1.60mmol)から、標記化合物(298mg, 1.33mmol, 84%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.79(2H, s), 6.45–6.47(1H, m), 6.64–6.70(1H, m), 7.15–7.27(3H, m), 7.34–7.41(1H, m).

製造例162. 3-ブロモキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (0.50g, 2.7mmol)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、氷冷下1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン (0.76g, 2.7mmol)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製し、標記化合物(69mg, 0.26mmol, 10%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.01 (3H, s), 8.13 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

製造例163. 3-ブロモキノリン-6-カルボキシリックアシッド リチウム塩



製造例162に記載の3-ブロモキノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル (26mg, 0.098mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、メタノール(0.2mL)、水酸化リチウム1水和物(4.1mg, 0.098mmol)および水(0.2mL)を加え、室温で終夜撹拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(27mg)を得た。

製造例164. キノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル N-オキシド

キノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル (4.7g, 25mmol)、クロロホルム(80mL)の混合物に、氷冷下3-クロロパーオキシベンゾイックアシッド (純度65%, 8.6g, 33mmol)を加え、室温で75分撹拌した。反応液に水および1N水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(3.8g, 19mmol, 75%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.38 (1H, dd,  $J=6.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, dd,  $J=1.8, 9.2\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, dd,  $J=0.9, 6.0\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.81 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ).

製造例165. 2-クロロキノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル

キノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル N-オキシド (1.5g, 7.6mmol)にオキシ塩化リン(10mL)を加え、2時間加熱還流した。反応液を氷に注ぎ、徐々に室温に昇温した。反応液に酢酸エチルを加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(0.47g, 2.1mmol, 28%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.01 (3H, s), 7.47 (1H, dd,  $J=0.6, 8.6\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.32–8.35 (1H, m), 8.59 (1H, s).

製造例166. 2-クロロキノリン-6-カルボキシリクアシッド リチウム塩

製造例165に記載の2-クロロキノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル (40mg, 0.18mmol)から製造例163と同様の手法により、標記化合物(54mg)を粗化合物として得た。

製造例167. C-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム(1.79g, 47.1mmol)のテトラヒドロフラン溶液に氷冷下塩化アルミニウム(7.54g, 56.5mmol)を加え、10分間攪拌した。この懸濁液に製造例158に記載の5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(2.22g, 9.42mmol)を氷冷下加え、1時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/2)にて精製し、標記化合物(2.26g, 9.42mmol, 100%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.81(2H, s), 6.56(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.69(1H, dd,  $J=1.2, 3.6\text{Hz}$ ), 7.05(1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.11(1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.19(1H, dt,  $J=1.2, 8.0\text{Hz}$ ), 7.40(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

製造例168. 5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

4-フルオロフェノール(2.39g, 21.3mmol)のジメチルスルホキシド溶液(20mL)に水素化ナトリウム(785mg, 19.6–23.6mmol, 60–72% in oil)を加え、室温で20分間攪拌した。次に、5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド(3g, 21.3mmol)のジメチルスルホキシド溶液(10mL)を滴下した後2時間室温で攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、標記化合物(4.3g, 20.8mmol, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.23 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 7.07–7.24 (5H, m), 9.40 (1H, s).

製造例169. C-(5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)メチルアミン

製造例168に記載の5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(4.3g, 20.9mmol)、ラネーニッケル(1.5g)および7Nアンモニア-メタノール溶液(40mL)の懸濁液を水素雰囲気下(1気圧)、室温で15時間攪拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、グラスフィルターに敷いたNHシリカゲルを用いて濾過した後、そのろ液を濃縮して標記化合物(3.5g, 16.9mmol, 81%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.55 (2H, s), 5.64 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.13–6.16 (1H, m), 7.04–7.10 (2H, m), 7.17–7.24 (2H, m).

製造例170. 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル

4-シアノフェノール (5g, 42mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (40mL) に炭酸カリウム (17.4g, 126mmol) および2-ピコリルブロミド臭酸塩 (10.6g, 42mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、グラスフィルターに敷いたNHシリカゲルを用いて濾過し、ろ液を濃縮して標記化合物 (4.7g, 22.4mmol, 53%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.25 (2H, s), 7.03–7.07 (2H, m), 7.25–7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.57–7.61 (2H, m), 7.74 (1H, dt,  $J=1.6$  Hz, 8.0Hz), 8.61–8.63 (1H, m).

製造例171. 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン

製造例170に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル (1.2g, 5.70mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30mL) に水素化アルミニウムリチウム (0.22g, 5.80mmol) を加え、室温で2時間30分攪拌した。反応液に氷水を加え、30分間攪拌した。この混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を分配し、その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物 (1.1g, 5.13mmol, 90%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.81 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.94–6.98 (2H, m), 7.20–7.26 (3H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.74 (1H, dt,  $J=1.6$  Hz, 7.8 Hz), 8.59–8.62 (1H, m).

製造例172. 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン

2-プロモピリジン (2.35g, 15.0mmol) と4-(ヒドロキシメチル) ベンゾニトリル (3.00g, 22.5mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.90g, 22.5mmol; 60% in oil) を加え、70°Cで30分間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ

キサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(581mg, 18%)を得た。

得られた白色固体(100mg, 0.476mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(45mg, 1.19mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標記化合物(71mg, 70%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.70(2H, s), 5.31(2H, s), 6.84–6.87(1H, m), 6.97–7.00(1H, m), 7.32(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.37(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.69–7.74(1H, m), 8.16–8.18(1H, m).

#### 製造例173. 5-ブロモ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

2, 3-ジヒドロベンゾフラン(15.0g, 125mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に0℃でN-ブロモスクシンイミド(24.5g, 138mmol)を加えた。反応溶液を室温で50分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)にて精製し、標記化合物(24.0g, 97%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.19(2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.54(2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.22(1H, dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.40(1H, s).

#### 製造例174. 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルバルデヒド

製造例173に記載の5-ブロモ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(15.0g, 75.4mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(31.2mL, 82.9mmol)を加えた。反応溶液を-78℃で85分間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド(6.42mL, 82.9mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、標記化合物(10.1g, 90%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.26(2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.67(2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.96(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.77(1H, s), 9.82(1H, s).

製造例175. ベンゾフラン-5-カルバルデヒド

製造例174に記載の2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルバルデヒド(6. 00g、40. 5mmol)のトルエン(120mL)溶液に2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(18. 3g、81mmol)を加え、4時間30分加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、標記化合物(1. 24g、21%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.91(1H, dd,  $J=0.92$ , 2.2Hz), 7.63(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.89(1H, dd,  $J=1.7$ , 8.6Hz), 8.16(1H, s), 10.08(1H, s).

製造例176. ベンゾフラン-5-イル-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-メタノール

2, 5-ジブロモチオフェン(2. 05g、8. 48mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に $n$ -ブチルリチウム(3. 48mL、8. 48mmol)を $-78^\circ\text{C}$ で加え、40分間攪拌した。続いて、この反応溶液に製造例175に記載のベンゾフラン-5-カルバルデヒド(1. 24g、8. 48mmol)を $-78^\circ\text{C}$ で加え、室温で75分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、標記化合物(2. 11g、81%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.98(1H, s), 6.40(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.68(1H, dd,  $J=0.92$ , 3.8Hz), 6.96(1H, dd,  $J=0.92$ , 2.2Hz), 7.01(1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.34(1H, dd,  $J=1.5$ , 8.4Hz), 7.55(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.68(1H, s), 7.99(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

製造例177. 5-(ベンゾフラン-5-イル-ヒドロキシ-メチル)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例176に記載のベンゾフラン-5-イル-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-メタノール(755mg、2. 44mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(15mL)溶液にジンクシ

アニド(344mg、2.93mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(282mg、0.244mmol)を加え、120℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、アンモニア水を加え、セライトを用いてろ過をした。母液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、標記化合物(364mg、58%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.13(1H, s), 6.73(1H, s), 6.97(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.37(1H, dd,  $J=1.5, 8.4\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.72(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 8.01(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

製造例178. C-(5-ベンゾフラン-5-イルメチルーチオフェン-2-イル)-メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム(488mg、12.9mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に氷冷下塩化アルミニウム(1.72g、12.9mmol)を加え、10分間攪拌した。この懸濁液に製造例177に記載の5-(ベンゾフラン-5-イル-ヒドロキシ-メチル)-チオフェン-2-カルボニトリル(364mg、1.43mmol)を氷冷下加え、3時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、標記化合物(285mg、82%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.77(2H, s), 4.15(2H, s), 6.70(2H, s), 6.91(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.19(1H, dd,  $J=1.7, 8.4\text{Hz}$ ), 7.50-7.52(2H, m), 7.96(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

製造例179. C-(6-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-メチルアミン

2, 5-ジブロモピリジン(5.0g、21.1mmol)とベンジルアルコール(3.28mL、31.7mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に水素化ナトリウム(1.27g、31.7mmol; 60% in oil)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製し、無色油状物（4.60g, 83%）を得た。

窒素雰囲気下、得られた無色油状物（2.0g, 7.60mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（20mL）溶液にシアン化亜鉛（1.78g, 15.2mmol）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（878mg, 0.760mmol）を加え、140℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製し、淡黄色固体（1.15g, 72%）を得た。

淡黄色固体（100mg, 0.476mmol）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液に水素化アルミニウムリチウム（45mg, 0.120mmol）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標記化合物（75mg, 74%）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.37–4.38(2H, br d), 5.36(2H, s), 6.83–6.87(1H, m), 7.30–7.46(4H, m), 7.74–7.76(1H, m), 8.17(1H, s), 8.80–8.83(1H, m).

#### 製造例180. C-(6-ベンジル-ピリジン-3-イル)-メチルアミン

窒素雰囲気下、2,5-ジブromoピリジン（10g, 42.2mmol）のジエチルエーテル溶液（260mL）を−78℃まで冷却し、n-ブチルリチウム（17.8mL, 46.4mmol; 2.6 M ヘキサン溶液）を滴下した。その溶液を−78℃で15分間撹拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド（4.94mL）のジエチルエーテル溶液（10mL）を−78℃で滴下した。その溶液を0℃まで昇温し、さらに2時間その温度で撹拌した。反応終了後、その溶液をジエチルエーテルと水に分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル系）で精製し、アルデヒド体（5.82g, 74%）を得た。

そのアルデヒド体（5.82g, 31.3mmol）のトルエン（120mL）溶液に、エチレングリコール（17.5mL, 0.313mol）とD-10-カンファースルホン酸（73mg, 0.313mol）を加え7時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素化ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、有機層を分離した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、アセタール体（6.65g, 93%）を得た。

次に、亜鉛（1.53g, 23.4mmol）のテトラヒドロフラン（120mL）懸濁液に、0℃でベンジルブロミド（2.1mL, 17.6mmol）を15分掛けて滴下し、4時間その温度で攪拌した。4時間後、その懸濁液に、ビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（II）クロリド（1.58g, 2.42mmol）とアセタール体（3.0g, 13.1mmol）のテトラヒドロフラン（90mL）溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、その懸濁液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、2-ベンジルピリジン体（1.08g, 34%）を得た。

得られた2-ベンジルピリジン体（1.08g, 4.48mmol）のメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液（5mL：4mL）に、2規定塩酸水溶液（5mL）を加え室温で2時間攪拌した。さらにその溶液に、5規定塩酸水溶液（8mL）を3回に分けて加え、室温で24時間攪拌した後、30分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を分離し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ホルミル体（950mg, 定量的）を得た。

このホルミル体（950mg, 4.48mmol）のメタノール溶液（25mL）に、水素化ホウ素ナトリウム（176mg, 4.66mmol）を加え室温で1時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ベンジルアルコール体（810mg, 91%）を得た。

得られた0℃に冷却したベンジルアルコール体（810mg, 4.07mmol）のジクロロメタン（8mL）溶液に、メタンスルホニルクロリド（0.37mL, 4.83mmol）とトリエチルアミン（0.67mL, 4.84mmol）を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、メタンスルホネートエ



ステル体(1.09g, 97%)を得た。

このメタンスルホネートエステル体(1.09g, 3.93mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(10mL)に、フタルイミド カリウム塩(757mg, 4.09mmol)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、フタルイミド体(910mg, 71%)を得た。

そして、得られたフタルイミド体(910mg, 2.77mmol)のエタノール(23mL)溶液に、ヒドラジン1水和物(144mg, 2.88mmol)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、その混合物に水を加えた。その混合物を減圧下、その混合物の液量が半分になるまで濃縮した。その濃縮液を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、2規定水酸化ナトリウムと水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(360mg, 66%)を得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

#### 製造例181. 2-アミノ-メチル-5-フェノキシ-ピリジン

2-シアノ-5-フェノキシ-ピリジン(150mg, 0.76mmol)と水素化アルミニウムリチウム(58mg, 1.53mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)とジエチルエーテル(5mL)に懸濁し、加熱還流下において10分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチル分配した。有機層を分離し、溶媒を留去し、標記化合物を(140mg, 褐色油状物)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.80 (2H, s), 6.70–6.80 (2H, m), 7.00–7.12 (1H, m), 7.12–7.22 (2H, m), 7.40–7.50 (2H, m), 8.30 (1H, s).

#### 製造例182. 5-ベンジルオキシ-2-メチル-ピリジン

3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(5.00g, 45.8mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に0℃で水素化ナトリウム(2.02g, 50.4mmol, 60% in oil)を加え、0℃で15分間攪拌した。続いて、ベンジルブロミド(5.99mL, 50.4mmol)を0℃で加え、室温で3.5時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し

た。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、標記化合物（5.99g, 66%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.49(3H, s), 5.08(2H, s), 7.05(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.17(1H, dd,  $J=2.9\text{Hz}$ ,  $8.4\text{Hz}$ ), 7.31–7.44(5H, m), 8.27(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ).

#### 製造例183. (5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-メタノール

製造例182に記載の5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン（5.99g, 30.1mmol）の塩化メチレン溶液（100mL）に0℃で3-クロロパーオキシベンゾイックアシッド（8.79g, 33.1mmol, 65%）を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、塩化メチレンで分配した。その有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧留去し、5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン-1-オキサイド（7.71g）を白色固体の粗体として得た。続いて、5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン-1-オキサイド（7.71g）に無水酢酸（77mL）を加え、120℃で80分間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にエタノール（50mL）、5規定水酸化ナトリウム水溶液（7mL）を加え、室温で50分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、その残渣を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、標記化合物（4.17g, 54%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.46(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.15(2H, s), 5.26(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.29–7.40(4H, m), 7.42–7.45(3H, m), 8.22(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ).

#### 製造例184. 2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例183に記載の（5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル）-メタノール（2.00g, 9.29mmol）のテトラヒドロフラン溶液（40mL）に、0℃でフタルイミド（1.50g, 10.2mmol）、トリフェニルホスフィン（2.92g, 11.1mmol）、ジエチルアゾジカルボキシ

レート(5.08mL、11.1mmol、40%トルエン溶液)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=2/1)で精製し、標記化合物(4.1g、定量的)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.84(2H, s), 5.15(2H, s), 7.31–7.45(7H, m), 7.86–7.92(4H, m), 8.20(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ).

#### 製造例185. C-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン

製造例184に記載の2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン(4.10g、11.9mmol)をエタノール(40mL)とテトラヒドロフラン(40mL)に溶解した。その溶液に、室温でヒドラジーン水和物(5.77mL、119mmol)を加え、加熱還流下、50分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(2.8g、定量的)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.70(2H, s), 5.15(2H, s), 7.30–7.45(7H, m), 8.23(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ).

#### 製造例186. 2-メチル-5-フェノキシメチル-ピリジン

(6-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノール(300mg、2.44mmol)に0℃で塩化チオニル(1mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去した。その残渣に、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)、フェノール(230mg、2.44mmol)、炭酸カリウム(674mg、4.88mmol)を室温に加えた。その反応混合物を室温で40分間攪拌した後、さらに60℃で40分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=2/1)で精製し、標記化合物(323mg、66%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.58(3H, s), 5.04(2H, s), 6.96–7.00(3H, m), 7.18(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.30(2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67(1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 8.56(1H, s).

製造例187. (5-フェノキシメチル-ピリジン-2-イル)-メタノール

製造例186に記載の2-メチル-5-フェノキシメチル-ピリジン(323mg, 1.62mmol)の塩化メチレン溶液(6mL)に0°Cで3-クロロパーオキシベンゾイックアシッド(473mg, 1.78mmol, 65%)を加え、室温で7時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧留去した。その残渣に無水酢酸(4mL)を加え、120°Cで30分間攪拌した。その反応溶液を室温に冷却した後、溶媒を減圧下留去した。その残渣にエタノール(5mL)、5規定水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、室温で45分間攪拌した。その反応溶液を減圧下濃縮し、残渣を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/1)で精製し、標記化合物(167mg, 48%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.63(1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.78(2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.09(2H, s), 6.97–7.02(3H, m), 7.27–7.33(3H, m), 7.78(1H, dd,  $J=2.2\text{Hz}$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 8.63(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

製造例188. 2-(5-フェノキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例187に記載の(5-フェノキシメチル-ピリジン-2-イル)-メタノール(167mg, 0.776mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4mL)に、0°Cでフタルイミド(126mg, 0.856mmol)、トリフェニルホスフィン(244mg, 0.930mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(424  $\mu\text{L}$ , 0.931mmol, 40%トルエン溶液)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/1)で精製し

、標記化合物(383mg、定量的)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.92(2H, s), 5.10(2H, s), 6.94(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.00(2H, dd,  $J=0.92\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 7.29(2H, dd,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.85(1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 7.87–7.94(4H, m), 8.52(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

製造例189. C-(5-フェノキシメチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン

製造例188に記載の2-(5-フェノキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(383mg、1.11mmol)をエタノール(3mL)とテトラヒドロフラン(3mL)に溶解した。その溶液に室温でヒドラジーン水和物( $538\mu\text{L}$ , 11.1mmol)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標記化合物(122mg、51%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.00(2H, s), 5.07(2H, s), 6.67–7.01(3H, m), 7.29–7.33(3H, m), 7.75(1H, dd,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 8.63(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

製造例190. 4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン

2, 6-ジフルオロピリジン(500mg, 4.34mmol)と4-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリル(867mg, 6.51mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(3mL)に、水素化ナトリウム(0.26g, 6.51mmol; 60% in oil)を加え、70℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(734mg, 74%)を得た。

得られた白色固体(734mg, 3.22mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(244mg, 6.44mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物として、標記化合物(662mg, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.71(2H, s), 5.27(2H, s), 6.71–6.73(1H, m),

6.79–6.81(1H, m), 7.33–7.39(4H, m), 7.86–7.90(1H, m).

製造例191. 4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミン

4-シアノフェノール(2. 28g, 19. 1mmol)と3-クロロベンジルブロミド(2. 2mL, 16. 8mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(100mL)に、炭酸カリウム(5. 88g, 42. 5mmol)を加え、50℃で9時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、2規定水酸化ナトリウム、水そして飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物(4. 20g, 定量的)を得た。

塩化アルミニウムのテトラヒドロフラン(40mL)懸濁液に、水浴にて冷却しながら水素化アルミニウムリチウム(4. 70g, 35. 2mmol)を加えた。その懸濁液に粗生成物(1. 15g, 4. 71mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を加え0–1℃で50分間攪拌した。反応混合物に濃アンモニア水(8mL)を加え、超音波を当て、さらに濃アンモニア水(8mL)を加え1時間室温で攪拌した。その混合物をセライトを用いて濾過し、そのろ液を分離した。そのろ液をテトラヒドロフランと酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムと無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(1. 15g, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.03(2H, brs), 3.64(2H, s), 5.11(2H, s), 6.94(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.24(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.37–7.45(3H, m), 7.50(1H, s).

製造例192. 4-(3-メトキシベンジルオキシ)ベンジルアミン

4-シアノフェノール(3. 31g, 27. 8mmol)と3-メトキシベンジルブロミド(3. 7mL, 26. 4mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(100mL)に、炭酸カリウム(8. 50g, 61. 5mmol)を加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルと水に分配した。その有機層を分離し、2規定水酸化ナトリウム、水そして飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗体(6. 52g, 98%)を得た。

得られた粗体(3. 75g, 15. 7mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(596mg, 15. 7mmol)を加え、室温で23時間攪拌した。反応混合溶液に室温でフッ化ナトリウム(6. 6g)加え、氷水で冷却した後、水(2mL)とテトラ

ヒドロフラン(18mL)の混合溶液を加え攪拌した。その混合溶液をセライトを用いて濾過し、セライト上のものをテトラヒドロフランと酢酸エチルで洗浄した。そのろ液を分離し、溶媒を留去することにより粗生成物として、標記化合物(3.84g, 定量的)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.33(2H, brs), 3.63(2H, s), 3.76(3H, s), 5.06(2H, s), 6.87-6.90(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.93(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.01(2H, m), 7.23(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.28-7.32(1H, m).

**製造例193. 4-(4-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン**

2-フルオロ-4-メチルピリジン(500mg, 4.50mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(899mg, 6.75mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(3mL)に、水素化ナトリウム(0.27g, 6.75mmol; 60% in oil)を加え、70℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(833mg, 83%)を得た。

得られた白色固体(200mg, 0.891mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(68mg, 1.78mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物として、標記化合物(181mg, 89%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.77(3H, s), 3.69(2H, s), 5.29(2H, s), 6.68(1H, s), 6.82(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.39(4H, m), 8.02(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

**製造例194. 4-(5-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン**

2-フルオロ-5-メチルピリジン(1.0g, 9.0mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(1.8g, 13.5mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(5mL)に、水素化ナトリウム(0.54mg, 13.5mmol; 60% in oil)を加え、70℃で30分間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(1.46g, 72%)を得た。

得られた白色固体(500mg, 2.23mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に水素

化アルミニウムリチウム(169mg, 4.46mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物として、標記化合物(457mg, 90%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.20(3H, s), 3.69(2H, s), 5.27(2H, s), 6.76(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30–7.39(4H, m), 7.54(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s).

#### 製造例195. 1-ブロモ-4-(2-プロポキシエチル)-ベンゼン

水素化ナトリウム(66%, 360mg, 15mmol)とテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、氷冷下で2-(4-ブロモフェニル)エタノール(1.5g, 7.5mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下1-ヨードプロパン(1.5mL, 15mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を加え、45℃で終夜攪拌した。反応液に水(100mL)とヘプタン(200mL)で分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。その溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=30:1)にて精製し、標記化合物(0.80g, 3.3mmol, 44%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.88–0.92(3H, m), 1.55–1.61(2H, m), 2.83(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.36–3.40(2H, m), 3.60(2H, dt,  $J=1.5, 7.0\text{Hz}$ ), 7.10(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

#### 製造例196. 4-(2-プロポキシエチル)-ベンゾニトリル

製造例195に記載の1-ブロモ-4-(2-プロポキシエチル)-ベンゼン(790mg, 3.2mmol)、シアン化亜鉛(380mg, 3.2mmol)そしてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(190mg, 0.16mmol)をN-メチルピロリジノン(10mL)に加え、その混合物を125℃で4時間攪拌した。その反応混合物を放冷し、水(50mL)と酢酸エチル(50mL)を加えた。その混合溶液をセライトを用いてろ過した。有機層を分離後、水(3回)と飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、標記化合物(120mg, 0.62mmol, 19%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.57(2H, tq,  $J=7.3, 7.3\text{Hz}$ ), 2.93(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.38(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.64(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.34(2H,



d, J=8.1Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz).

製造例197. 4-(2-プロポキシエチル)ベンジルアミン

水素化リチウムアルミニウム(120mg, 2.5mmol)とテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、氷冷下で製造例196に記載の4-(2-プロポキシエチル)ベンゾニトリル(120mg, 0.62mmol)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液を0℃に冷却し、テトラヒドロフラン(30mL)、水(0.12mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.12mL)、水(0.36mL)を順次滴下した。室温で1時間攪拌後、その反応混合物をろ紙を用いてろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルを用いてろ過し、標記化合物(123mg, 0.64mmol, 103%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.62(2H, m), 2.88(2H, t, J=7.3Hz), 3.40(2H, t, J=6.7Hz), 3.63(2H, t, J=7.2Hz), 3.84(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.1Hz), 7.23(2H, d, J=8.2Hz).

実施例A-1. 2, 6-ジアミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)フラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸(0.15g, 0.98mmol)、トリエチルアミン(0.41mL, 2.94mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(0.65g, 1.47mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させ、室温で10分間攪拌した。次に、製造例169に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)フラン-2-イル)メチルアミン(304mg, 1.47mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、室温で14時間50分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(0.12g, 0.35mmol, 36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.28 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.64-5.69 (2H, m), 6.10 (2H, br s), 6.22 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.96 (2H, br s), 7.08-7.14 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, t, J=5.2 Hz)

実施例A-2. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾフラン-2-イルメチル)フラン-2-イルメ

チル)–ニコチンアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.18(2H, s), 4.31 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.65 (1H, dd,  $J=1.2$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.08 (2H, brs), 6.13–6.20 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.95 (2H, brs), 7.18–7.28 (2H, m), 7.48–7.53 (1H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=0.8$ ,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-3. 2-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)–フラン–2-イルメチル)ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(34mg, 0.24mmol)および製造例47に記載のC-(5-(4-クロロフェノキシ)フラン–2-イル)メチルアミン(50mg, 0.22mmol)から標記化合物(55mg, 0.160mmol, 72.9%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.33 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.73–5.77 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.54–6.58 (1H, m), 7.00–7.10 (4H, m), 7.38–7.45 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.03–8.07 (1H, m), 8.85 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-4. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロベンジル)–フラン–2-イルメチル)ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(55mg, 0.39mmol)および製造例56に記載のC-(5-(3-クロロベンジル)–フラン–2-イル)–メチルアミン(80mg, 0.36mmol)から標記化合物(110mg, 0.322mmol, 89.4%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (2H, s), 4.34 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=4.0$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, brs), 7.16–7.20 (1H, m), 7.24–7.35 (3H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=1.6$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=1.6$ ,  $4.0\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-5. 2-アミノ-N-(5-ベンジル–フラン–2-イルメチル)ニコチナミド

実施例Q-1と同様の手法で5-ベンジル–フラン–2-カルバルデヒドより得られたC-(5-ベンジル–フラン–2-イル)–メチルアミン(360mg, 1.92mmol)および2-アミノニコチン酸(221mg, 1.60mmol)から、実施例H-1と同様の手法により

、標記化合物(118mg, 0.384mmol, 24%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.91(2H, s), 4.34 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.00 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.14 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 7.04 (2H, brs), 7.13–7.32 (5H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例A-6. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(164mg, 1.19mmol) および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(269mg, 1.31mmol)から標記化合物(252mg, 0.775mmol, 65%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.34 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.97–7.12 (5H, m), 7.28–7.36 (1H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ ), 8.04(1H, dd,  $J=2.0, 4.8\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-7. 2-アミノ-N-(5-フェニルアミノメチル-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例104に記載の(5-アミノメチル-フラン-2-イルメチル)-フェニルアミン(34mg, 0.17mmol) および2-アミノニコチン酸(26mg, 0.19mmol)から標記化合物(49mg, 0.15mmol, 90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.19 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.19 (2H, dd,  $J=3.1, 11\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=4.8, 7.7\text{Hz}$ ), 6.62 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.03–7.07 (4H, m), 7.91 (1H, dd,  $J=1.7, 7.7\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=1.7, 4.8\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

実施例A-8. 2-アミノ-N-(5-(2-フェニルアミノエチル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例107に記載の2-(5-アミノメチル-フラン

−2−イル)−エチル)−フェニルアミン(21mg, 97  $\mu$ mol) および2−アミノ−ニコチニックアシッド(16mg, 0.12mmol)から標記化合物(29mg, 86  $\mu$ mol, 89%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.83 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.26 (2H, m), 4.38 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.61 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.12 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.17 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.54–6.59 (3H, m), 7.04–7.08 (4H, m), 7.92 (1H, dd,  $J=1.8, 7.7\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

実施例A-9. 6−アミノ−N−(5−(3−フルオロ−ベンジル)−フラン−2−イルメチル)−ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法により、6−アミノニコチニックアシッド(180mg, 1.30mmol) および製造例84に記載のC−(5−(3−フルオロ−ベンジル)−フラン−2−イル)−メチルアミン(293mg, 1.43mmol)から標記化合物(265mg, 0.814mmol, 63%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.33 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.12 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.45 (2H, brs), 7.00–7.09 (3H, m), 7.28–7.36 (1H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-10. 2, 6−ジアミノ−N−(4−ベンジルオキシ−ベンジル)−ニコチナミド

製造例A-15に記載の2, 6−ジアミノ−ニコチニックアシッド(0.6g, 3.92mmol)、トリエチルアミン(1.64mL, 11.8mmol) およびベンゾトリアゾール−1−イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(2.6g, 5.9mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(200mL)に溶解させ、製造例1に記載の4−ベンジルオキシ−ベンジルアミン(1.25g, 5.9mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1ついで酢酸エチル)で精製し、得られた固体を溶媒(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で洗い、標記化合物(0.37g, 1.1mmol, 27%)を得た。

。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.29 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 5.66 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.06 (2H, br s), 6.91–6.97 (4H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29–7.45 (5H, m), 7.65 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例A-11. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジル)-ニコチンアミド

製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸(200mg, 1.3mmol)、トリエチルアミン(0.54mL, 3.87mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルホルムアミド)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(862mg, 1.95mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)に加え、室温で20分間攪拌した。次に、製造例154に記載の4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミン(453mg, 1.96mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(147mg, 0.40mmol, 31%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.30 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 5.67 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.06 (2H, br s), 6.89–7.02 (4H, m), 7.16–7.28 (4H, m), 7.37–7.44 (1H, m), 7.51–7.56 (1H, m), 7.66 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例A-12. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)ベンジル)-ニコチンアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.29 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 5.66 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.06 (2H, br s), 6.91–6.98 (4H, m), 7.17–7.23 (2H, m), 7.31–7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dt,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.55–8.58 (1H, m).

実施例A-13. 2, 6-ジアミノ-N-(4-フェノキシメチルベンジル)-ニコチンアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.51 (2H, brs), 4.57 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 5.77 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, brs), 6.45 (2H, brs), 6.96–6.98 (3H, m), 7.28–7.31 (3H, m), 7.34–7.43 (4H, m).

実施例A-14. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-ベンジル)-ニコチンアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.28 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 5.04 (2H, s), 5.65 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.05 (2H, br s), 6.89–6.99 (4H, m), 7.13–7.21 (3H, m), 7.51–7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.26 (1H, t,  $J=6.0$  Hz).

実施例A-15. 2-アミノ-N-(4-(2-ニトロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

製造例A-1に記載のナトリウム 4-(((2-アミノピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-フェノレート(100mg, 0.377mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)溶液に、O-ニトロベンジルクロリド(65mg, 0.379mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(51mg, 37%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.55(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.23(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.57–6.60(1H, m), 6.98(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.50–7.52(1H, m), 7.58–7.60(1H, m), 7.67–7.71(1H, m), 7.87–7.89(1H, m), 8.15–8.18(2H, m).

実施例A-16. 2-アミノ-N-(4-(2-アミノベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例A-15に記載の2-アミノ-N-(4-(2-ニトロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミドのエタノール-テトラヒドロフラン-水(3:1:1.5)の混合溶媒に溶解し、鉄粉(4mg)および塩化アンモニウム(85mg)を加え、加熱還流下、終夜攪拌した。さらに、鉄粉(10mg)および塩化アンモニウム(20mg)を追加し、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(9mg, 98%)を薄茶色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.53(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.04(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.51(2H, brs), 6.57–6.60(1H, m), 6.72–6.79(2H, m), 6.99(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),

7.16–7.20(2H, m), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.58–7.60(1H, m), 8.13–8.14(1H, m).

実施例A-17. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(148mg, 1.07mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン(251mg, 1.18mmol)から標記化合物(257mg, 0.771mmol, 72%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.0Hz), 7.03 (2H, brs), 7.20 (2H, d, J=8.0Hz), 7.29 (1H, t, J=6.4Hz), 7.36 (2H, dd, J=6.4, 6.8Hz), 7.41 (2H, d, J=6.8Hz), 7.90 (1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=4.8Hz), 8.88 (1H, t, J=6.0Hz).

実施例A-18. 2-アミノ-N-(3-フェノキシ-ベンジル)-ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(144mg, 1.04mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシ-ベンジルアミン(228mg, 1.15mmol)から標記化合物(87mg, 0.27mmol, 26%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.40 (2H, d, J=5.6Hz), 6.56 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.85 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.92–7.05 (5H, m), 7.06 (1H, d, J=7.6Hz), 7.11 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.29–7.40 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.96 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-19. 2-アミノ-N-(4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(170mg, 1.23mmol)および製造例6に記載の4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン(312mg, 1.35mmol)から標記化合物(172mg, 0.489mmol, 40%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.10 (2H, s), 6.45–6.60 (1H, m), 6.85–7.46 (10H, m), 7.85–7.92 (1H, m), 8.03–8.07 (1H, m), 8.75–8.92 (1H, m).

実施例A-20. 2-アミノ-N-(4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、2-アミ

ニコチン酸(58mg, 0.42mmol)および製造例154に記載の4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミン(117mg, 0.506mmol)から標記化合物(67mg, 0.19mmol, 45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.34 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.90–7.00 (2H, m), 7.04 (2H, brs), 7.15–7.28 (4H, m), 7.35–7.44 (1H, m), 7.50–7.58 (1H, m), 7.90 (1H, dd,  $J=1.2, 7.6\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=1.2, 4.8\text{Hz}$ ), 8.86–8.95 (1H, m).

実施例A-21. 2-アミノ-N-(4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル)ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、2-アミノニコチン酸(77mg, 0.56mmol)および製造例155に記載の4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミン(155mg, 0.670mmol)から標記化合物(187mg, 0.532mmol, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.34 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.04 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=5.2, 8.0\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, brs), 7.12–7.25 (4H, m), 7.46 (2H, dd,  $J=6.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-22. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)チオニコチナミド

実施例A-17に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)ニコチナミド(220mg, 0.67mmol)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)(670mg, 1.7mmol)およびトルエン(8mL)の混合物を、80℃で15分攪拌後、45分加熱還流した。放冷後、沈殿をろ過し、ろ液を減圧下留去した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(28mg, 0.080mmol, 12%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.87 (2H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 5.08 (2H, s), 5.88 (2H, brs), 6.62 (1H, dd,  $J=4.9, 7.5\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.32–7.44 (6H, m), 7.71 (1H, brs), 8.07 (1H, dd,  $J=1.7, 4.9\text{Hz}$ ).



実施例A-23. 2-アミノ-N-(3-(2-ブチニルオキシ)ベンジル)-ニコチナミド

実施例E-43と同様の手法により、製造例A+-17に記載の2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド(12mg, 0.050mmol)および1-ブromo-2-ブチン(6.6mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(10mg, 0.024mmol, 49%)を得た。

MS m/e (ESI) 296.3 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-24. 2-アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-クロロ-ニコチナミド

製造例19に記載の(4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン(369mg, 1.74mmol)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸(300mg, 1.74mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2.09mmol)およびトリエチルアミン(0.49mL, 3.48mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(310mg, 49%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.32-4.34(3H, m), 4.45(2H, d, J=5.6Hz), 6.07(1H, brs), 6.54-6.63(5H, m), 7.03(1H, dd, J=2.4, J=8.4Hz), 7.14(2H, d, J=8.4Hz), 7.35-7.36(4H, m), 7.48(1H, d, J=8.0Hz).

実施例A-25. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-フェニルアミノ-ベンジル)-ニコチナミド

製造例20に記載の(4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミン(345mg, 1.74mmol)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸(300mg, 1.74mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2.09mmol)およびトリエチルアミン(0.49mL, 3.48mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(360mg, 59%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.51(2H, d, J=5.2Hz), 5.74(1H, s), 6.16(1H,

brs), 6.57(1H, d, J=8.0Hz), 6.58(2H, s), 6.94–6.97(1H, m), 7.04–7.09(4H, m), 7.21–7.30(4H, m), 7.52(1H, d, J=8.0Hz).

実施例A-26. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-フェニルアミノメチル-ベンジル)-ニコチナミド

製造例21に記載の(4-アミノメチル-ベンジル)-フェニルアミン(369mg, 1.74mmol)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸(300mg, 1.74mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2.09mmol)およびトリエチルアミン(0.49mL, 3.48mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(479mg, 75%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.08(1H, brs), 4.31(2H, s), 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 6.21(1H, brs), 6.57(1H, d, J=8.0Hz), 6.58(2H, s), 6.61–6.63(2H, m), 6.70–6.74(1H, m), 7.15–7.19(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.0Hz), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.51(1H, d, J=8.0Hz).

実施例A-27. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド

製造例A-1に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸(220mg, 1.4mmol)、トリエチルアミン(0.47mL, 3.37mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(764mg, 1.73mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例1に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン(399mg, 1.87mmol)を加え、室温で17時間30分撹拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(115mg, 0.31mmol, 22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.08 (2H, s), 6.63

(1H, d, J=8.0Hz), 6.94–6.98 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29–7.45 (5H, m), 7.52 (2H, brs), 7.97 (1H, d, J=8.0Hz), 8.96 (1H, t, J=6.0Hz).

実施例A-28. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-シクロプロピルアミノ-ニコチナミド

実施例A-27に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド(80mg, 0.22mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、シクロプロピルアミン(0.3mL, 4.3mmol)を加え、封管中で16時間加温(油浴の温度:140℃)した。反応液を室温に戻し、濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(12mg, 0.031mmol, 14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.52–0.58 (2H, m), 0.74–0.81 (2H, m), 2.47–2.56 (1H, m), 4.45 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.07 (2H, s), 5.02 (1H, brs), 5.96–6.01 (1H, m), 6.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.39 (2H, brs), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23–7.45 (8H, m).

実施例A-29. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-エトキシ-ニコチナミド

エタノール(0.5mL)に水素化ナトリウム(70mg, 1.7mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(I)、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸(30mg, 0.17mmol)を順次加え、110℃で3時間攪拌後、80℃で終夜攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよび29%アンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和した。水層にジクロロメタンを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣(35mg)の一部(10mg)および4-ベンジルオキシベンジルアミン(10mg, 0.047mmol)から実施例Q-6と同様の手法により、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(3.4mg, 0.0069mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 378.5 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-30. (6-アミノ-5-(4-ベンジルオキシ-ベンジルカルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-アセティック アシッド

窒素雰囲気下、製造例A-18に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-クロロニコチナミド(454mg, 1.25mmol)にグリシン(935mg, 12.5mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(1.86mL, 12.5mmol)を加え、130℃にて6時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド(35mL)を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター(Whatman Inc.)で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(287mg, 0.551mmol, 44%)を得た。

MS m/e (ESI) 406.91 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.82-4.00(2H, m), 4.29(2H, d, J=6.0Hz), 5.06(2H, s), 5.77-5.88(1H, m), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H, m), 7.68-7.80(1H, m).

実施例A-31. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-ニコチンアミド

製造例A-11に記載の2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸(100mg, 0.55mmol)および製造例171に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(170mg, 0.82mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(290mg, 0.66mmol)およびトリエチルアミン(0.23mL, 1.7mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物(150mg, 0.40mmol, 73%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.32(3H, s), 4.27(2H, s), 4.33(2H, d, J=5.9Hz), 5.14(2H, s), 6.58(1H, d, J=7.9Hz), 6.96(2H, d, J=8.6Hz), 7.10(2H, br s), 7.22(2H, d, J=8.6Hz), 7.31(1H, ddd, J=7.5, 4.8, 1.1Hz), 7.47(1H, d, J=7.9Hz), 7.80(1H, td, J=7.6, 1.8Hz), 7.94(1H, d, J=8.1Hz), 8.54-8.56(1H, m), 8.87(1H, t, J=5.9Hz).

実施例A-32. 2-アミノ-N-(4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

製造例A-11に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸(10mg, 0.055mmol)および製造例155に記載の4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン(19mg, 0.082mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(29mg, 0.066mmol)およびトリエチルアミン(0.022mL, 0.16mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取り、標記化合物(13mg, 0.033mmol, 60%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.32(3H, s), 4.27(2H, s), 4.33(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.04(2H, s), 6.58(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.94(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.09(2H, br s), 7.16-7.22(4H, m), 7.46(2H, dd,  $J=8.7, 5.6\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.85-8.88(1H, m).

実施例A-33. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS  $m/e$  (ESI) 378 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-34. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.60(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.38(2H, s), 6.25(1H, brs), 6.40(2H, brs), 6.68-6.70(1H, m), 6.77-6.81(1H, m), 6.87-6.91(1H, m), 7.35-7.37(2H, m), 7.46-7.48(2H, m), 7.57-7.61(2H, m), 8.16-8.18(1H, m).

実施例A-35. 2-アミノ-N-(4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS  $m/e$  (ESI) 396 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-36. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-(3-メトキシプロポキシ)-ニコチンアミド

実施例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン

ニックアシッド(8.6mg, 0.050mmol)および3-メキシプロパノール(0.5mL)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.65mg, 0.0012mmol, 2.4%)を得た。  
MS m/e (ESI) 422.5 ( $MH^+$ )

実施例A-37. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-メチルニコチナミド

実施例E-40と同様の手法により、製造例A-18に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-クロロニコチナミド(6.5mg, 0.018mmol)およびメチルマグネシウムブロミド(0.93Mテトラヒドロフラン溶液, 0.12mL, 0.11mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.38mg, 0.00082mmol, 4.6%)を得た。  
MS m/e (ESI) 348.5 ( $MH^+$ )

実施例A-38. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-プロポキシニコチナミド

実施例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(8.6mg, 0.050mmol)およびプロパノール(0.5mL)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.0030mmol, 5.9%)を得た。  
MS m/e (ESI) 406.6 ( $MH^+$ )

実施例A-39. 6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(11mg, 0.050mmol)と6-アミノニコチニックアシッド(6.9mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(7.1mg, 0.016mmol, 32%)を得た。  
MS m/e (ESI) 334.3 ( $MH^+$ )

実施例A-40. 6-アミノ-N-(3-フェノキシベンジル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(10mg, 0.050mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(6.9mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(16mg, 0.037mmol, 74%)を得た。  
MS m/e (ESI) 320.2 ( $MH^+$ )

実施例A-41. 6-クロロ-N-(3-フェノキシベンジル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン

(230mg, 1.1mmol)および6-クロロニコチン酸(180mg, 1.1mmol)から標記化合物(240mg, 0.71mmol, 61%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.63 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, brs), 6.94 (1H, dd,  $J=1.8, 8.1\text{Hz}$ ), 6.98–7.03 (3H, m), 7.08 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.11–7.15 (1H, m), 7.30–7.37 (3H, m), 7.41–7.43 (1H, m), 8.09 (1H, dd,  $J=2.6, 8.2\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

実施例A-42. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-メチルアミノニコチナミド

実施例A-163と同様の手法により、製造例A-8に記載のN-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(エトキシメチルアミノ)ニコチナミド(90mg, 0.22mmol)から標記化合物(71mg, 0.19mmol, 88%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.96 (3H, s), 4.56 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 6.12 (1H, brs), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22–7.34 (4H, m), 7.36–7.44 (3H, m), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

実施例A-43. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(26mg, 0.12mmol)およびニコチン酸(10mg, 0.081mmol)から標記化合物(8.5mg, 0.027mmol, 33%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.59 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 6.41 (1H, brs), 6.97 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.32–7.44 (6H, m), 8.11–8.14 (1H, m), 8.71 (1H, dd,  $J=1.5, 4.8\text{Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

実施例A-44. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド

窒素雰囲気下、製造例132で得られた4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズニトリル(100mg, 0.371mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(75mg, 1.98mmol)を少しずつ加えた後、24時間攪拌した。さらに、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(75mg, 1.98mmol)を少しずつ加えた後、50–60°Cで3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に酢酸エチル(10mL)およびメタノール(5mL)を少しずつ加えた後、NHシリカゲル(50mL)を加え、NHシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて淡黄色油状の残渣(73mg)を得た。この残渣を再度NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジルアミン(30mg, 0.11mmol, 30%)を淡黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、2-アミノニコチン酸(16mg, 0.116mmol)、4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジルアミン(15mg, 0.0549mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(55mg, 0.124mmol)、トリエチルアミン(0.08mL, 0.574mmol)のジメチルスルホキシド(4mL)溶液を室温にて24時間攪拌した。反応溶液に水(100mL)と飽和食塩水(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で2回抽出し、2回水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、ろ液を減圧留去して、2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジル)-ニコチナミドを淡黄色油状物として得た。このものをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)ついでヘキサン:酢酸エチル=3:7)にて精製し、2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジル)-ニコチナミド(9.4mg, 0.0239mmol, 43.5%)を淡黄色油状物として得た。得られた2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジル)-ニコチナミド(7.8mg, 0.0198mmol)および2M塩酸(2mL)のメタノール(3mL)溶液を、室温下21時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム(600mg, 7.14mmol)を加えて塩基性とし、濾過、減圧留去した後、得られた残渣を薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=5:95)にて精製し、標記化合物(2.0mg, 0.0057mmol, 29%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 350(MH<sup>+</sup>)

実施例A-45. 2-アミノ-N-(6-ベンジルオキシピリジン-3-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.38(2H, s), 6.23(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.69-6.71(1H, m), 6.80-6.82(1H, m), 7.30-7.33(1H, m), 7.36-7.40(2H, m), 7.57-7.59(2H, m), 7.60-7.63(2H, m), 8.15-8.15(1H, m).



実施例A-46. 2, 6-ジアミノ-N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-54と同様の手法により、製造例A-14に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド エチルエステル(60mg, 0. 33mmol)および製造例59に記載のC-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(159mg, 0. 78 mmol)から標記化合物(6. 2mg, 0. 018mmol, 5. 5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.40 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.53 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 5.76 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 5.84–5.89 (1H, m), 6.17 (1H, t,  $J=2.0$  Hz), 6.48 (2H, brs), 6.62–6.67 (2H, m), 6.78–6.82 (1H, m), 6.91–6.93 (1H, m), 6.98 (1H, dt,  $J=2.4, 8.4$  Hz), 7.27–7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

実施例A-47. 2-アミノ-N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例59に記載のC-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン(100mg, 0. 49mmol)および2-アミノニコチニックアシッド(68mg, 0. 49mmol)から標記化合物(106mg, 0. 327mmol, 66. 7%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.22 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.97–6.01 (1H, m), 6.50–6.55 (1H, m), 6.73 (2H, s), 6.95–7.10 (5H, m), 7.32–7.38 (1H, m), 7.83–7.88 (1H, m), 8.00–8.05 (1H, m), 8.63 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-48. 2-アミノ-N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-6-メチルアミノニコチナミド

製造例A+-5記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド(50mg, 0. 14mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 5mL)の混液に溶解し、メチルアミン(2. 0Mテトラヒドロフラン溶液)(1mL, 2mmol)を加え、封管中で15時間加温(油浴の温度: 135°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(7. 3

mg, 0.021mmol, 15%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.88 (3H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.40 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.58–4.66 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.66 (1H,  $J=8.8$  Hz), 5.81–5.87 (1H, m), 6.17 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 6.45 (2H, brs), 6.63 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 6.66 (1H, brs), 6.78–6.83 (1H, m), 6.92 (1H, br d,  $J=7.2$  Hz), 6.97 (1H, dt,  $J=2.4, 8.4$  Hz), 7.27–7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

実施例A-49. N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例59に記載のC-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン(60mg, 0.29mmol)および6-メチルニコチンクアシッド(40mg, 0.29mmol)から標記化合物(61mg, 0.18mmol, 65.1%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.48(3H, s), 4.27 (2H, d, 5.6Hz), 5.03 (2H, s), 5.99–6.02 (1H, m), 6.74–6.78 (2H, m), 6.96–7.10 (3H, m), 7.28–7.38 (2H, m), 8.06 (1H, dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 8.80 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

実施例A-50. 2-アミノ-N-(2-フェノキシチアゾール-5-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例117に記載のC-(2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メチルアミン(9.8mg, 48  $\mu\text{mol}$ )および2-アミノニコチンクアシッド(7.9mg, 58  $\mu\text{mol}$ )から標記化合物(13.5mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 87%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.44 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, dd,  $J=4.8, 7.7\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.27–7.31 (3H, m), 7.45 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 9.05 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例A-51. 2-((フラン-2-イルメチル)-アミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-133と同様の手法を用い、製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(35mg, 0.10mmol)およびフ

ルフリルアミン(16  $\mu$ l, 0.18mmol)を用い、標記化合物(2.29mg, 0.0044mmol, 4.4%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 406.15(MH<sup>+</sup>)

実施例A-52. 4-((3-((5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)アミノ)-メチル)ベンゾイックアシッド

実施例A-133と同様の手法を用い、製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(36mg, 0.10mmol)および4-(アミノメチル)ベンゾイックアシッド(16mg, 0.11mmol)を用い、標記化合物(2.75mg, 0.0048mmol, 4.8%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 460.17(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 4.71 (2H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 6.63 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.0Hz), 7.09–7.19 (1H, m), 7.32–7.47 (4H, m), 7.87 (2H, d, J=7.6Hz), 7.98 (1H, dd, J=0.8, 8.0Hz), 8.13 (1H, dd, J=0.8, 4.8Hz), 8.87 (1H, brs), 9.16–9.24 (1H, m).

実施例A-53. 2, 6-ジアミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(290mg, 1.3mmol)および製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸(200mg, 1.3mmol)から標記化合物(180mg, 0.50mmol, 38.6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.40 (2H, d, J=5.6Hz), 5.64–5.68 (1H, m), 6.10 (2H, s), 6.45–6.49 (1H, m), 6.70–6.74 (1H, m), 6.95 (2H, s), 7.10–7.18 (2H, m), 7.18–7.26 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 8.40 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-54. 2, 6-ジアミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-14に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸 エチルエステル(18mg, 0.1mmol)のエタノール(10mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加

え、加熱還流下、1時間10分攪拌した。反応液を放冷後、1N塩酸で中和して濃縮した。得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.02mL, 0.15mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(65mg, 0.15mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.15mmol)を加え、室温で19時間40分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(8.7mg, 0.025mmol, 25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.58–4.61 (2H, m), 4.62 (2H, brs), 5.75 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.21–6.27 (1H, m), 6.36–6.38 (1H, m), 6.45 (2H, brs), 6.69–6.72 (1H, m), 7.06–7.12 (3H, m), 7.28–7.34 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

実施例A-55. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジルチオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸(173mg, 1.13mmol)のジメチルスルホキシド(15mL)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(433mg, 2.26mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(346mg, 2.26mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジルチオフエン-2-イル)-メチルアミン(230mg, 1.13mmol)を加え、室温で16時間30分攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(114mg, 0.34mmol, 30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (2H, s), 4.53 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.70 (2H, br s), 5.69 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.39 (2H, br s), 6.55 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 6.67–6.95 (2H, m), 7.09–7.25 (5H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ).

実施例A-56. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジロキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例A-15に記載の2,6-ジアミノニコチン酸(109mg, 0.71mmol)の

ジメチルスルホキシド(10mL)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(272mg, 1.42mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(217mg, 1.42mmol)および実施例E-76に記載のC-(5-ベンジルオキシ-チオフエン-2-イル)メチルアミン(156mg, 0.71mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(157mg, 0.44mmol, 62%)を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.53 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.69 (2H, br s), 5.03 (2H, s), 5.76 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.08 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.46 (3H, br), 6.59 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.31–7.44 (6H, m).

実施例A-57. 2, 6-ジアミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.42 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 5.66 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.11 (2H, brs), 6.55–6.59 (1H, m), 6.75 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.90–7.02 (5H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.42 (1H, t,  $J=6.0$  Hz).

実施例A-58. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.29 (2H, s), 4.43 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 5.64 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.09 (2H, brs), 6.66 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 6.92 (2H, s), 6.94 (2H, brs), 7.17–7.26 (2H, m), 7.47–7.64 (3H, m), 8.37 (1H, t,  $J=6.0$  Hz).

実施例A-59. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾ[b]チオフエン-2-イルメチル-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.39 (2H, s), 4.44 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 5.64 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.09 (2H, brs), 6.78–6.84 (2H, m), 6.95 (2H, brs), 7.23–7.36 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=0.8$ ,  $J=6.0$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J=0.8$ ,  $J=6.0$  Hz), 8.38 (1H, t,  $J=5.6$  Hz).

実施例A-60. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)-2, 6-ジメチルニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、2, 6-ジメチルニコチニックアシッド(50mg, 0. 33mmol) および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン(66mg, 0. 297mmol)とから標記化合物(56mg, 0. 157mmol, 47. 6%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.51 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.59–6.62 (1H, m), 6.80–6.84 (1H, m), 6.90–7.03 (3H, m), 7.12 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.40–7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-61. 2-アセチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-67に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(50mg, 0. 15mmol)、アセトニトリル(5mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、氷冷下ニトロニウム テトラフルオロボレート(0. 50Mスルホラン溶液, 0. 46mL, 0. 23mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:30)により精製し、標記化合物(1. 3mg, 0. 0035mmol, 2. 3%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.31 (3H, s), 4.67 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, brs), 6.77 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=4.9$ ,  $7.8\text{Hz}$ ), 7.08–7.14 (3H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.51 (1H, brs).

実施例A-62. 2-アミノ-N-(5-(3-シアノフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例17に記載のC-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン(366mg, 1. 29mmol)および2-アミノピリジン-3-カルボキシリックアシッド(178mg, 1. 29mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(685mg, 1. 55mmol)およびトリエチルアミン(0. 36mL, 2. 58mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、2-アミノ-N-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミドおよび脱ブロモ体の混合物(344mg, 66%)を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、2-アミノ-N-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミドおよび脱ブロモ体の混合物(100mg, 0.247mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)溶液に、ジnkシアニド(58mg, 0.495mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(285mg, 0.247mmol)を加え、140℃で3時間半撹拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物(9mg, 10%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.69(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.36(2H, brs), 6.41(1H, brs), 6.47–6.48(1H, m), 6.59–6.62(1H, m), 6.79–6.80(1H, m), 7.31–7.34(2H, m), 7.37–7.44(2H, m), 7.61–7.63(1H, m), 8.17–8.19(1H, m).

実施例A-64. 2-アミノ-N-(5-m-トリルオキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチンクアシッド(69mg, 0.51mmol)および製造例30に記載のC-(5-m-トリルオキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(100mg, 0.46mmol)から標記化合物(126mg, 0.37mmol, 80.8%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.26 (3H, s), 4.46 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.84–6.96 (3H, m), 7.04 (2H, s), 7.22 (1H, dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 9.02 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-65. 2-アミノ-N-(5-p-トリルオキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチンクアシッド(55mg, 0.41mmol)

l) および製造例32に記載のC-(5-p-トリルオキシチオフエン-2-イル)メチルアミン(80mg, 0.37mmol)から標記化合物(72mg, 0.212mmol, 57.4%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.24 (3H, s), 4.44 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.40–6.44 (1H, m), 6.53–6.58 (1H, m), 6.72 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.95–7.00 (2H, m), 7.04 (2H, s), 7.12–7.18 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.03–8.08 (1H, m), 9.01 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-66. 2-アミノ-4-(5-(3-クロロベンジル)チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(51mg, 0.37mmol)および製造例45に記載のC-(5-(3-クロロベンジル)チオフエン-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.34mmol)から標記化合物(63mg, 0.176mmol, 51.9%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, brs), 7.18–7.34 (4H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-67. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(87mg, 0.63mmol)および製造例24に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン(143mg, 0.697mmol)から標記化合物(148mg, 0.455mmol, 73%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.46 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.00–7.17 (5H, m), 7.32–7.40 (2H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 9.00–9.09 (1H, m).

実施例A-68. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド



実施例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(60mg, 0.43mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)メチルアミン(106mg, 0.475mmol)から標記化合物(112mg, 0.326mmol, 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.48 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.52–6.59 (2H, m), 6.79 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.87–7.00 (3H, m), 7.06 (2H, brs), 7.34–7.45 (1H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8\text{Hz}$ ), 9.05 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例A-69. 2-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(107mg, 0.777mmol)および製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)メチルアミン(191mg, 0.856mmol)から標記化合物(174mg, 0.507mmol, 65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.45 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.85–7.25 (6H, m), 7.86 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.96–9.08 (1H, m).

実施例A-70. 2-アミノ-N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(31mg, 0.224mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジルチオフェン-2-イル)-メチルアミン(50mg, 0.245mmol)から標記化合物(67mg, 0.21mmol, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (2H, s), 4.46 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, brs), 7.15–7.30 (5H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=2.0, 4.8\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例A-71. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(28mg, 0.205mmol)

ol) および実施例A-146に記載の方法で得られたC-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン(50mg, 0.226mmol)から標記化合物(13mg, 0.038mmol, 19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.07 (2H, s), 4.40–4.53 (2H, m), 6.50–6.58 (1H, m), 6.71 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.94–7.09 (5H, m), 7.22–7.37 (1H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.03–8.06 (1H, m), 8.92–9.03 (1H, m).

実施例A-72. 2-アミノ-N-(4-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例111 に記載のC-(4-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(92mg, 0.45mmol) および2-アミノニコチンクアシッド(68mg, 0.49mmol)から標記化合物(108mg, 0.331mmol, 74%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.70 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.35 (3H, brs), 6.48 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, dd,  $J=4.9, 7.7\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, dd,  $J=1.1, 8.6\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, tt,  $J=1.1, 7.7\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=1.7, 7.7\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8\text{Hz}$ ).

実施例A-73. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例E-24と同様の手法により、製造例121に記載の5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-カルボニトリル(1.02g, 4.32mmol)からC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン(1.02g, 4.25mmol, 98%)を油状物として得た後、得られたC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.13mmol) および2-アミノニコチンクアシッド(17mg, 0.13mmol)から標記化合物(12.1mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI): 360.3( $\text{MH}^+$ )

実施例A-74. 2-アミノ-N-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例126に記載のC-(5-(2-フルオロベンジル)チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.14mmol)および2-アミノニコチン酸(21mg, 0.15mmol)から標記化合物(16.2mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 342.34(MH<sup>+</sup>)

実施例A-75. 2-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

窒素雰囲気下、2-アミノニコチン酸(21mg, 0.15mmol)、製造例157に記載のC-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(36mg, 0.15mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(86mg, 0.195mmol)、トリエチルアミン(0.065mL, 0.45mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)の溶液を室温下17時間攪拌した。この反応溶液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)により精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(17.7mg, 0.037mmol, 24.9%)を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

実施例A-76. 2-アミノ-N-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-75と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(21mg, 0.15mmol)および製造例159に記載のC-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(36mg, 0.15mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(31.1mg, 0.07mmol, 43.7%)を淡褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

実施例A-77. 2-アミノ-N-(5-(2,2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

実施例A-149と同様の手法により、2-アミノニコチン酸(19mg, 0.138 mmol)および製造例152に記載のC-(5-(2, 2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン(30mg, 0.138mmol)から標記化合物(25mg, 0.0742 mol, 53.8%)を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.42–0.46(2H, m), 0.61–0.66(2H, m), 0.83–0.88(4H, m), 1.16–1.23(1H, m), 1.96–2.03(1H, m), 4.73(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.27(1H, s), 6.34(3H, s), 6.58(1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.84(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.16(1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ).

実施例A-78. 2-アミノ-5-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-171の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.7mg, 0.0036mmol, 5.6%)を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 360.1 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-79. 2-アミノ-5-メチル-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-170と同様の手法により、製造例A-16に記載の2-アミノ-5-ヨード-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(10mg, 22  $\mu\text{mol}$ )から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 340.12( $\text{MH}^+$ )

実施例A-80. 2-アミノ-6-(1-ペンチニル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-91と同様の手法により、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0.042mmol)および1-ペンチン(3.4mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.70mg, 0.00014mmol, 3.3%)を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392.2 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-81. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-6-(3-[1

2, 3]-トリアゾール-2-イル-プロピルアミノ)-ニコチナミド

実施例A-126と同様の手法を用い、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(105mg, 0.292mmol)および3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピルアミン(279mg, 2.21mmol)から標記化合物(14.96mg, 0.027mmol, 9.2%)を得た。

MS m/e(ESI) 450.38(MH<sup>+</sup>)

実施例A-82. 2-アミノ-6-(フルフリルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(180mg, 0.5mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、フルフリルアミン(0.663mL, 7.5mmol)を加え、封管中で13時間30分加温(油浴の温度:135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(144mg, 0.34mmol, 68%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.50 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.61 (2H, dd, J=0.8, 5.6 Hz), 4.87-4.94 (1H, m), 5.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.04 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.22 (1H, dd, J=0.8, 3.2 Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.0, 3.2 Hz), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.69-6.72 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.38 (4H, m).

実施例A-83. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(20mg, 37 μmol)および2-ピリジン-2-イル-エチルアミン(66 μl, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混合溶媒に溶解し、130℃で17時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液

体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(17.7mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 446.05(MH<sup>+</sup>)

実施例A-84. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-ニコチナミド

実施例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸アシッド(17mg, 0.096mmol)、テトラヒドロフラン-2-イルメタノール(0.5mL)およびC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(20mg, 0.097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(16mg, 0.030mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 426.2 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-85. 2-アミノ-6-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(2-(R)-(-)-テトラヒドロフルフリルアミノ)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、(R)-(-)-テトラヒドロフルフリルアミン(0.086mL, 0.83mmol)を加え、封管中で22時間30分加温(油浴の温度:130℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(22mg, 0.052mmol, 62%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.56-1.67 (1H, m), 1.86-2.04 (3H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.61 (2H, d, J= 5.6 Hz), 4.91-5.02 (1H, m), 5.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.98-6.04 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.37 (3H, m).

実施例A-86. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-チアゾール-2-イル-ニコチナミド

窒素雰囲気下、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(101mg, 0.281mmol)のキシレン(7mL)溶液に、2-トリブチルスタニルチアゾール(137mg, 0.365mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(81mg, 0.070mmol)を加え、120℃にて12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル系)により精製した後、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル(20:1)により洗浄し、標記化合物(22mg, 0.054mmol, 19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.50 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.00–7.18 (3H, m), 7.22–7.50 (5H, m), 7.85 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 9.12–9.22 (1H, m).

実施例A-87. 2-アミノ-6-(3-メチル-2-ブテニル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-29と同様の手法により、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)およびトリブチル(3-メチル-2-ブテニル)チン(0.084mL, 0.25mmol)から、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.71mg, 0.0014mmol, 1.7%)を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 394.2 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-88. 2-アミノ-6-(3-ジメチルアミノ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-91と同様の手法により、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0.042mmol)および1-ジメチルアミノ-2-プロピン(4.2mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.00mg, 0.00019mmol, 4.6%)を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 407.2 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-89. 2-アミノ-6-(3-フルオロベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-94と同様の手法を用い、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.085mmol)および3-フルオロベンジルアミン(146  $\mu$ l, 1.28mmol)から標記化合物(20.6 mg, 0.0365mmol, 43%)を得た。

MS m/e (ESI) 449.50(MH<sup>+</sup>)

実施例A-90. 2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-(Z)-プロペニル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-91に記載の2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(11mg, 0.028mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、キノリン(5.4mg, 0.042mmol)およびリンドライ触媒(5.0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で15分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルを用いてろ過後、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(4.4mg, 0.0086mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 396.5 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-91. 2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0.042mmol)、メチル プロパルギル エーテル(3.5mg, 0.050mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.023mL, 0.13mmol)、ピリジン(0.011mL, 0.13mmol)、触媒量のヨウ化銅(I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9.6mg, 0.0083mmol)およびN-メチルピロリジノン(1mL)の混合物を、120℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に水およびジクロロメタンを加え抽出し、有機層をメンブランフィルターを用いてろ過した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.00030mmol, 7.2%)を得た。



MS m/e (ESI) 394.2 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-92. 2-アミノ-6-(2-(4-アミノフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-13に記載の2-アミノ-6-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(17mg, 28 μmol)、鉄粉(7.7mg, 138 μmol)、塩化アンモニウム(4.41mg, 83 μmol)をエタノール(1mL)および水(250 μl)の混合溶媒に懸濁し、90℃で8時間攪拌した。反応懸濁液を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(10mg, 21 μmol, 77%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.80 (3H, brs), 3.28 (2H, t, J=5.7Hz), 3.53 (2H, q, J=5.7Hz), 4.60 (2H, d, J=4.9Hz), 4.91 (1H, t, J=5.7Hz), 5.68 (1H, d, J=8.6Hz), 6.07 (1H, t, J=5.3Hz), 6.38 (1H, d, J=3.7Hz), 6.46 (2H, s), 6.52 (2H, d, J=8.8Hz), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.71 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08–7.12 (3H, m), 7.29–7.34 (3H, m).

実施例A-93. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-(2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)-エチルアミノ)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 539.47 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-94. 2-アミノ-6-(4-クロロベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(35mg, 0.10mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、4-クロロベンジルアミン(234 μl, 1.92mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0mL, 5.74mmol)を加え、140℃にて2.5日間攪拌した。反応混合物にエタノールアミン(116 μl, 1.92mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0mL, 5.74mmol)を加え、140℃にてさらに2.5日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し

、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(13.8mg, 0.024mmol, 24%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 465.07(MH<sup>+</sup>)

実施例A-95. 2-アミノ-6-(4-フルオロベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-94と同様の手法を用い、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(41mg, 0.12mmol)および4-フルオロベンジルアミン(200  $\mu$ l, 1.75mmol)から標記化合物(10.6 mg, 0.0188 mmol, 16%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 449.56(MH<sup>+</sup>)

実施例A-96. 2-アミノ-6-(4-メトキシベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-126と同様の手法を用い、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(32mg, 0.091mmol)および4-メトキシベンジルアミン(238  $\mu$ l, 1.82mmol)から標記化合物(19.4 mg, 0.034mmol, 37%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 461.21(MH<sup>+</sup>)

実施例A-97. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-(4-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-ニコチナミド

実施例A-126と同様の手法を用い、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(54mg, 0.15mmol)および4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(330  $\mu$ l, 2.45mmol)から標記化合物(15.0mg, 0.024mmol, 16%)を得た。

MS m/e (ESI) 499.10(MH<sup>+</sup>)

実施例A-98. 6-アセチル-2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-14に記載の2-アミノ-6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(2.0mg, 0.0051mmol)およびアセトン(2mL)の混合物に、水(1mL)および濃硫酸(0.2mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加え抽出した。飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(1.0mg, 0.0027mmol, 53%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.62 (3H, s), 4.66 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.39–6.40 (4H, m), 6.75 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.08–7.13 (3H, m), 7.29–7.35 (3H, m), 7.71 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

実施例A-99. (6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-アセティックアシッド

窒素雰囲気下、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(195mg, 0.542mmol)にグリシン(610mg, 8.13mmol)および1,8-ジアザビスクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(405 $\mu$ l, 2.71mmol)を加え、190℃にて4時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド(5mL)を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター(Whatman Inc.)で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(55.36mg, 0.108mmol, 20%)を得た。

MS  $m/e$ (ESI) 399.30( $\text{MH}^+$ )

実施例A-100. 2-アミノ-6-(1-(Z)-ヒドロキシイミノ-エチル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-98に記載の6-アセチル-2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(9.0mg, 0.024mmol)、エタノール(1mL)および水(0.5mL)の混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.6mg, 0.037mmol)および酢酸ナトリウム(3.0mg, 0.037mmol)を加え、加熱還流下、6時間攪拌した。反応液を放冷後、水および酢酸エチルを加え抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をNHシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:50)により精製し、標記化合物(8.3mg, 0.022mmol, 90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.28 (3H, s), 4.65 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.36 (1H, brs), 6.39 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 6.49 (2H, brs), 6.74 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.06–7.13 (4H, m), 7.31–7.34 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

実施例A-101. 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-1に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸 (400mg, 2.31mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.78mL, 5.6mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.23g, 2.8mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(572mg, 2.8mmol)を加え、室温で13時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(380mg, 1.05mmol, 46%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.47 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.07–7.17 (3H, m), 7.36–7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9.11 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例A-102. 2-アミノ-6-シクロプロピル-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-168に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-ビニルニコチナミド(6.0mg, 0.017mmol)およびトルエン(0.5mL)の混合物に氷冷下、ジヨードメタン(0.0055mL, 0.068mmol)およびジエチルジンク(1.1Mトルエン溶液, 0.046mL, 0.051mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水、酢酸エチルおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物

物のトリフルオロ酢酸塩 (0.40mg, 0.00083mmol, 4.9%)を得た。

MS m/e (ESI) 366.1 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-103. 2-アミノ-6-シクロプロピルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (30mg, 0.083mmol) をジメチルスルホキシド (1mL) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5mL) の混液に溶解し、シクロプロピルアミン (0.058mL, 0.84mmol) を加え、封管中で15時間30分加温 (油浴の温度: 130°C) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 2: 1) で精製し、標記化合物 (15mg, 0.039mmol, 47.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.52–0.57 (2H, m), 0.74–0.80 (2H, m), 2.47–2.54 (1H, m), 4.62 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.09 (1H, brs), 6.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.08–6.14 (1H, m), 6.34–6.42 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06–7.13 (3H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8.4 Hz).

実施例A-104. 2-アミノ-6-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 395.22 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-105. 2-アミノ-6-(2-エトキシエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (100mg, 0.28mmol) をジメチルスルホキシド (2mL) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1mL) の混液に溶解し、2-エトキシエチルアミン (0.051mL, 0.49mmol) を加え、封管中で32時間40分加温 (油浴の温度: 130°C) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 2: 1) で精製し、標記化合物 (37mg, 0

. 09mmol, 32%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.11 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.35–3.47 (6H, m), 4.41 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 5.72 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.05 (2H, brs), 7.05–7.16 (3H, m), 7.35–7.41 (2H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.39 (1H, t,  $J=6.0$ Hz).

実施例A-106. 2-アミノ-6-エチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、エチルアミン(2M テトラヒドロフラン溶液)(2mL, 4mmol)を加え、封管中で17時間加温(油浴の温度として135°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(117mg, 0.32mmol, 57%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.21 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.24–3.32 (2H, m), 4.56–4.63 (3H, m), 5.67 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.06–6.11 (1H, m), 6.37 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.42 (2H, brs), 6.71 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.34 (2H, m), 7.37 (1H,  $J=8.8$  Hz).

実施例A-107. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-(R)-3-ヒドロキシブチリックアシッド

実施例A-99と同様の手法により、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(L)-スレオニン(99mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(12mg, 0.022mmol, 26%)を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 443.1 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-108. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニルプロピオニックアシッド

実施例A-99と同様の手法により、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(±)-フェニルアラニン(140mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(11mg, 0.019mmol, 23%)を得た。

MS m/e (ESI) 489.1 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-109. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-4-メチル-ペンタノイックアシッド

実施例A-99と同様の手法により、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(D)-ロイシン(110mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(6.8mg, 0.012mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 455.2 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-110. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-プロピオニックアシッド

実施例A-99と同様の手法により、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(±)-O-メチルセリン(99mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(5.5mg, 0.0099mmol, 12%)を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-111. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-ペンタンジオイックアシッド

実施例A-99と同様の手法により、実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(±)-グルタミン酸(122mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.7mg, 0.0029mmol, 3.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 471.4 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-112. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

エチレングリコール(0.7mL)に水素化ナトリウム(3.1mg, 0.078mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(I)、実施例A-102に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(4.0mg, 0.011mmol)を順次加え、65℃で2時間攪拌した。90℃でさらに攪拌後、室温まで放冷した。反応液に水、ジクロロメタンおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.26mg, 0.00052mmol, 4.7%)を得た。

MS m/e (ESI) 386.2 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-113. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(170mg, 0.47mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、エタノールアミン(0.428mL, 7.1mmol)を加え、封管中で15時間20分加温(油浴の温度:135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(138mg, 0.36mmol, 76%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.24–3.31 (2H, m), 3.44–3.51 (2H, m), 4.39 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.68 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.70 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.46 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.70 (1H, d, J=4.0Hz), 7.02 (2H, brs), 7.04–7.14 (3H, m), 7.34–7.39 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.37 (1H, t, J=5.6 Hz).

実施例A-114. 2-アミノ-6-ヒドロキシメチル-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-15に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-6-トリブチルスタニル-ニコチナミド(98mg, 0.16mmol)およびテトラヒドロフラン(1.5mL)の混合物に、-78℃でn-ブチルリチウム(2.4Mヘキサン溶液, 0.32m



L, 0.80mmol)を滴下し、同温で1時間40分攪拌した。同温でN, N-ジメチルホルムアミド(0.037mL, 0.48mmol)を加え、35分攪拌後、同温でシアン化ホウ素ナトリウム(50mg, 0.80mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴下し、-3℃で1時間攪拌した。反応液を-78℃とし、酢酸(0.091mL, 1.6mmol)を加え、徐々に0℃に昇温した。反応液に、水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:50)により精製し、標記化合物(19mg, 0.053mmol, 33%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.58 (2H, s), 4.64 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ) , 6.38 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ) , 6.43 (1H, brs) , 6.48–6.50 (3H, m), 6.74 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ) , 7.08–7.13 (3H, m), 7.30–7.34 (2H, m) , 7.59 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

実施例A-115. 2-アミノ-6-イソプロポキシ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸アシッド(17mg, 0.096mmol)、イソプロパノール(0.5mL)およびC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(20mg, 0.097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(4.3mg, 0.0086mmol, 9.0%)を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 384.2 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-116. 2-アミノ-6-メトキシ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-10に記載の2, 5-ジアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(27mg, 59  $\mu\text{mol}$ )、亜硝酸ナトリウム(4.1mg, 59  $\mu\text{mol}$ )および硫酸(数滴)をメタノール(5mL)に溶解し、加熱還流下30分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製した後、さらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(0.7mg)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 356.32(MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.87 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 6.01 (1H, d, J=8.6Hz), 6.11 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.8Hz), 6.51 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=3.3Hz), 7.08–7.12 (3H, m), 7.22–7.26 (1H, m), 7.32 (2H, t, J=8.6Hz), 7.50 (1H, t, J=8.8Hz).

実施例A-117. 2-アミノ-N-(5-ベンゾフラン-5-イルメチル-チオフエン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 407.85 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-118. 2-アミノ-N-(5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-チオフエン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.33 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 5.96 (2H, d, J=1.2Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz), 6.68–6.74 (2H, m), 6.77–6.84 (3H, m), 7.12 (2H, brs), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 8.97 (1H, t, J=6.0Hz).

実施例A-119. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.46(3H, s) , 4.41(2H, s) , 4.64–4.66(2H, m) , 6.32(1H, br s), 6.39(1H, d, J=3.8Hz) , 6.47(2H, br s) , 6.71(1H, d, J=7.9Hz) , 6.74(1H, d, J=3.8Hz) , 7.08–7.13(3H, m) , 7.31–7.35(2H, m) , 7.62 (1H, d, J=7.9Hz).

実施例A-120. 2-アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-121. 2-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフエン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):3.44 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.66 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.25–6.34 (1H, m), 6.38 (2H, br s), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.82 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.20–7.27 (3H, m), 7.27–7.34 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.0 Hz).

実施例A-122. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチナミド

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-123. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチナミド

MS m/e (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-124. 2-アミノ-6-(3-メトキシプロピル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-90に記載の2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-(Z)-プロペニル)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(3.0mg, 0.0059mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、トリエチルアミン(3.6mg, 0.036mmol)および10%パラジウム-カーボン(50%含水, 5mg)を加え、水素雰囲気下、室温で15分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.48mg, 0.00094mmol, 16%)を得た。

MS m/e (ESI) 398.3 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-125. 2-アミノ-6-メチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、メチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(2mL, 4mmol)を加え、封管中で14時間加温(油浴の温度:135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(144mg, 0.41mmol, 73%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.89 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.61 (2H, d, J=5.6

Hz), 4.64–4.71 (1H, m), 5.69 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.03–6.09 (1H, m), 6.38 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.44 (2H, brs), 6.71 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

実施例A-126. 2-アミノ-6-ベンジルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(110mg, 0.31mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、ベンジルアミン(1.8mL, 16.5mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL, 2.94mmol)を加え、135℃にて17時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(23.4mg, 0.0429mmol, 14%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。  
MS  $m/e$ (ESI) 431.27( $MH^+$ )

実施例A-127. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-プロポキシニコチナミド

実施例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸(17mg, 0.096mmol)、プロパノール(0.5mL)およびC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(20mg, 0.097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(5.3mg, 0.011mmol, 11%)を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 384.1 ( $MH^+$ )

実施例A-128. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-プロピルアミノニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、プロピルアミン(0.685mL, 8.3mmol)を加え、封管中で13時間加温(油浴の温度:135℃)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(89mg, 0.23mmol, 42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.96 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.54–1.64 (2H, m), 3.16–3.22 (2H, m), 4.59 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.69 (1H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 5.67 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.16 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 6.42 (2H, brs), 6.69 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.37 (1H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

実施例A-129. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-((ピリジン-2-イルメチル)-アミノ)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 433.15( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.33(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.68(2H, s), 5.99(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.48(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.73(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.06–7.15(3H, m), 7.34–7.39(2H, m), 7.82–7.94 (1H, m), 8.55 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, dd,  $J=2.4, 1.2\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.69–8.79(1H, m).

実施例A-130. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-((ピリジン-2-イルメチル)-アミノ)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 432.17 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-131. 3-(3-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-プロピオニックアシッド

製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド(51mg, 0.15mmol)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、tert-ブチル 3-アミノプロパノエート 塩酸塩(32mg, 0.178mmol)およびトリエチルアミン(27  $\mu\text{l}$ , 0.192mmol)を加え、120℃にて2.5時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム(49mg, 0.36mmol)を加え、120℃にて20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(500  $\mu\text{l}$ , 6.49mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化

物(3.44mg, 0.0067mmol, 4.5%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 398.52(MH<sup>+</sup>)

実施例A-132. 2-クロロ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、2-クロロ-6-メチルニコチン酸(230mg, 1.35mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(300mg, 1.35mmol)から標記化合物(330mg, 0.877mmol, 65.0%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.60–6.63 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=4.0Hz), 6.92–7.04 (3H, m), 7.32–7.35 (1H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.2Hz), 9.15 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-133. 2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(64mg, 0.186mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、(アミノメチル)シクロプロパン(48 μl, 0.56mmol)を加え、120℃にて14時間攪拌した。反応混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(15.6mg, 0.0316mmol, 17%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 380.43(MH<sup>+</sup>)

実施例A-134. 2-(2-メトキシエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(16mg, 0.046mmol)の1-メチル-2-ピロリドン(2mL)溶液に、2-メトキシエチルアミン(6 μl, 0.07mmol)、水素化ナトリウム(4mg, 0.092mmol, 60% in oil)を加え、110℃にて8時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を

用いた)にて精製し、標記化合物(0.67mg, 0.0013mmol, 2.8%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 384.16(MH<sup>+</sup>)

実施例A-135. 2-メチル-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同じ手法により、2-メチルニコチン酸(40mg, 0.29mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(60mg, 0.29mmol)から標記化合物(40mg, 0.123mmol, 42.4%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.50–6.63 (1H, m), 6.77–6.80 (1H, m), 7.06–7.16 (3H, m), 7.23–7.28 (1H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 7.66–7.70 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.05 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-136. 2-メチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-6に記載の2-(エトキシメチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(148mg, 0.385mmol)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(44mg, 1.15mmol)を加え、100℃で30分、次いで110℃で20分攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム(35mg, 0.925mmol)を加え、110℃で20分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(86mg, 0.26mmol, 67%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.87 (3H, d, J=4.8Hz), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6Hz), 6.53 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00–7.18 (3H, m), 7.30–7.41 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.10–8.25 (2H, m), 9.07 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-137. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

ル)ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、6-アミノニコチンクアシッド(37mg, 0.27mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン(60mg, 0.27mmol)から標記化合物(20mg, 0.058mmol, 21.6%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.56 (2H, d, 6.0Hz), 6.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.48 (2H, brs), 6.56 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.88–7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例A-138. 6-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例24に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン(170mg, 0.83mmol)および6-アミノニコチンクアシッド(130mg, 0.91mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(400mg, 0.91mmol)およびトリエチルアミン(0.3mL, 2.2mmol)を加え、60℃で35分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=50:1)にて精製し、標記化合物(130mg, 0.40mmol, 48.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.45 (2H, d, 5.2Hz), 6.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.43–6.54 (3H, m), 6.70–6.77 (1H, m), 7.20–7.16 (3H, m), 7.31–7.41 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例A-139. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン(500mg, 2.24mmol)および6-アミノニコチンクアシッド(340mg, 2.46mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(



ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1. 1g, 2. 46mmol)およびトリエチルアミン(0. 6mL, 4. 48mmol)を加え、60℃で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で3回洗浄した。有機層をNHシリカゲルおよびシリカゲル(1:1)で敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルおよびメタノール(20:1)の混合溶媒で溶出させた。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルとヘキサンを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物(560mg, 1. 63mmol, 72. 8%)を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.44 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.44–6.50 (3H, m), 6.72 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.09–7.16 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例A-140. 6-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例E-66と同様の手法により得られた、C-(5-(4-クロロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(70mg, 0. 29mmol)および6-アミノニコチン酸(40mg, 0. 29mmol)から標記化合物(32mg, 0. 089mmol, 30. 7%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.45 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.39 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.48 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.04–7.14 (2H, m), 7.36–7.46 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例A-141. 6-アミノ-N-(5-メトリルオキシチオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例30に記載のC-(5-メトリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(300mg, 1. 36mmol)および6-アミノニコチン酸(210mg, 1. 52mmol)から標記化合物(243mg, 0. 717mmol, 52. 7%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (3H, s), 4.44 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.42–6.52 (3H, m), 6.70–6.74 (1H, m), 6.84–6.95 (3H, m), 7.22

(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.4Hz), 8.74 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-142. 6-アミノ-N-(5-p-トリルオキシ-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、6-アミノニコチン酸(210mg, 1.50mmol)および製造例32に記載のC-(5-p-トリルオキシ-チオフエン-2-イル)-メチルアミン(300mg, 1.37mmol)から標記化合物(265mg, 0.78mmol, 52.1%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.24 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.41 (1H, d, J=3.6Hz), 6.47 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94–7.00 (2H, m), 7.13–7.19 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=2.4Hz), 8.73 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-143. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例38に記載のC-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン(35mg, 0.16mmol)および6-アミノニコチン酸(24mg, 0.17mmol)から標記化合物(46mg, 0.13mmol, 81.2%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04–7.14 (2H, m), 7.20–7.30 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4Hz), 8.69 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-144. 6-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同じ手法により、6-アミノニコチン酸(37mg, 0.27mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジル-チオフエン-2-イル)-メチルアミン(54mg, 0.27mmol)から標記化合物(27mg, 0.082mmol, 31.0%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.03 (2H, s), 4.44 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.37 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.15–7.30 (5H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例A-145. 6-アミノ-N-(5-(3-クロロベンジル)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロロベンジル-2-イル)メチルアミン(50mg, 0.21mmol)および6-アミノニコチン酸(32mg, 0.23mmol)から標記化合物(42mg, 0.12mmol, 56.0%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.05 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.45 (2H, s), 6.71 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.16–7.34 (4H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, s), 8.70 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-146. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例53に記載の5-(3-フルオロベンジル)-チオフエン-2-カルバルデヒド(485mg, 2.2mmol)の7Nアンモニア/メタノール(30mL)溶液にラネーニッケル(1g)を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、有機層を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製して、C-(5-(3-フルオロベンジル-2-イル)-メチルアミン(290mg, 1.3mmol, 59.6%)を褐色油状物として得た。得られたC-(5-(3-フルオロベンジル-2-イル)-メチルアミン(50mg, 0.226mmol)および6-アミノニコチン酸(34mg, 0.248mmol)を用いて実施例Q-6と同じ手法により、標記化合物(44mg, 0.129mmol, 57.1%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.06 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.45 (2H, s), 6.70 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.96–7.10 (3H, m), 7.28–7.36 (1H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, d,

$J=2.0\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-147. 6-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例E-24と同様の手法により、実施例A-73に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (30mg, 0.13mmol) および6-アミノニコチニックアシッド (17mg, 0.13mmol) から標記化合物 (8.21mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 360.3( $MH^+$ )

実施例A-148. 6-アミノ-N-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-75と同様の手法により、6-アミノニコチニックアシッド (21mg, 0.15mmol) および製造例161に記載のC-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (33.5mg, 0.15mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (26.6mg) を淡黄色油状物として得た後、薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて再精製し、標記化合物 (7.8mg, 0.023mmol, 15.1%) を淡黄色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 344( $MH^+$ )

実施例A-149. 6-アミノ-N-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン-2-イルメチル)ニコチナミド

6-アミノニコチニックアシッド (35mg, 0.251mmol)、製造例151に記載のC-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン-2-イル)メチルアミン (45mg, 0.251mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (133mg, 0.301mmol) およびトリエチルアミン (0.042mL, 0.301mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (3mL) に溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液に水 (10mL) を加え、酢酸エチル (30mL) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製し、標記化合物 (50mg

, 0.167mmol, 66.6%)を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.44–0.52(2H, m), 0.76–0.84(2H, m), 1.45–1.55(1H, m), 4.70(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.76(2H, s), 5.53(1H, dd,  $J=8.8, 15.6\text{Hz}$ ), 6.21(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.49(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.52(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.66(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.88(1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.48(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

実施例A-150. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.44 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.43–6.52 (3H, m), 6.72 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.09–7.16 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例A-151. 6-アミノ-N-(5-(3-シアノフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.68(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.78(2H, s), 6.27(1H, brs), 6.38–6.40(1H, m), 6.49–6.52(1H, m), 6.74–6.75(1H, m), 7.08–7.10(2H, m), 7.30–7.33(2H, m), 7.88–7.91(1H, m), 8.48–8.49(1H, m).

実施例A-152. N-(5-ベンジルチオフエン-2-イルメチル)-6-(カルバモイルメチル)-アミノ)-ニコチンアミド

製造例A-4に記載の(5-((5-ベンジルチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバモイルメチル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(23mg, 0.047mmol)に5N塩酸(1.5mL)およびエタノール(10mL)を加えて、80℃で10分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(12mg, 0.031mmol, 67.1%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.00–4.07 (4H, m), 4.46 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.66–6.69 (1H, m), 6.76 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.15–7.30 (5H, m), 7.46 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-153. 6-(エトキシメチル)-アミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イ

ルメチル)–ニコチナミド

実施例A-138に記載の6-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)–ニコチナミド(600mg, 1.8mmol)のエタノール(40mL)溶液に、5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン(260mg, 2.0mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(3mL)を加え、加熱還流下、30分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(457mg, 1.19mmol, 66.1%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.05 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.42 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.47 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.44–6.50 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.03–7.15 (3H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 7.83–7.92 (2H, m), 8.53 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.85 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-154. 6-(エトキシメチル–アミノ)–N-(5-(4-フルオロフェノキシ)–チオフエン-2-イルメチル)–ニコチナミド

実施例A-153と同様の手法により、実施例A-139に記載の(6-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)–チオフエン-2-イルメチル)–ニコチナミド(200mg, 0.58mmol)から標記化合物(120mg, 0.30mmol, 51.7%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.03–1.10 (3H, m), 3.40–3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.73(2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.44–6.49 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.08–7.16 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.83–7.90 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.84 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-155. 6-(エトキシメチル–アミノ)–N-(5-メトリルオキシチオフエン-2-イルメチル)–ニコチナミド

実施例A-153と同様の手法により、実施例A-141に記載の6-アミノ-N-(5-メトリルオキシチオフエン-2-イルメチル)–ニコチナミド(220mg, 0.65mmol)から標記化合物(84mg, 2.05mmol, 31.5%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.03–1.10 (3H, m), 2.25 (3H, s), 3.40–3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.44–6.47 (1H, m),

6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83–6.96 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.84–7.91 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.4Hz), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-156. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-6-(2-メトキシエチルアミノ)-ニコチナミド

製造例A+-2に記載の(5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(100mg, 0.227mmol)およびメトキシエチルプロミド(38mg, 0.272mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ナトリウム(11mg, 0.272mmol, 60% in oil)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に5N塩酸を加え、80℃で5分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)で精製して、標記化合物(39mg, 0.097mmol, 42.8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.24 (3H, s), 3.41–3.46 (4H, m), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=9.2Hz), 6.54–6.58 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=2.8Hz), 6.88–7.00 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.36–7.44 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-157. 6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同じ手法により、6-メトキシメチルニコチニックアシッド(60mg, 0.36mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン(64mg, 0.36mmol)から標記化合物(56mg, 0.158mmol, 43.9%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 4.53–4.57 (4H, m), 6.52 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07–7.17 (3H, m), 7.35–7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 8.22 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.95 (1H, d, J=2.0Hz), 9.31 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-158. N-(5-(3-クロロベンジル)-チオフエン-2-イルメチル)-6-(メト

キシメチルーアミノ)ニコチナミド

実施例A-145に記載の6-アミノ-N-(5-(3-クロロベンジル)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(110mg, 0.3mmol)のメタノール(10mL)溶液に5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン(43mg, 0.33mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5mL)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(65mg, 0.16mmol, 54%)を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.16 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.48 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.69–6.73 (1H, m), 6.76–6.80 (1H, m), 7.17–7.34 (4H, m), 7.84–7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.81 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例A-159. N-(5-ベンジルチオフエン-2-イルメチル)-6-(メキシメチルーアミノ)-ニコチナミド

実施例A-144に記載の6-アミノ-N-(5-ベンジルチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(210mg, 0.65mmol)および5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン(92mg, 0.71mmol)のメタノール(15mL)の溶液に、加熱還流下、37%ホルムアルデヒド水溶液(2.5mL)を3回に分けて加えながら、1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(210mg, 0.57mmol, 87.6%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.14–3.18 (3H, m), 4.03 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.14–7.30 (5H, m), 7.84–7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ).

実施例A-160. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、6-メチルニコチン酸アシッド(49mg, 0.36mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチル



ルアミン(100mg, 0.36mmol)から標記化合物(53mg, 0.154mmol, 43.0%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.51 (3H, s), 4.55 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.58–6.61 (1H, m), 6.82–6.85 (1H, m), 6.92–7.03 (3H, m), 7.34–7.46 (2H, m), 8.10 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.25 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-161. 6-メチル-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例Q-6と同じ手法により、6-メチルニコチニックアシッド(40mg, 0.29mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(49mg, 0.24mmol)とから標記化合物(31mg, 0.095mmol, 32.9%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.49 (3H, s), 4.51 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.05–7.15 (3H, m), 7.32–7.40 (3H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.21 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-162. N-(5-(3-クロロベンジル)-チオフエン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロロベンジル)-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.34mmol)および6-メチルニコチニックアシッド(46mg, 0.34mmol)から標記化合物(32mg, 0.089mmol, 26.4%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.50 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.54 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.20–7.36 (5H, m), 8.08 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-163. 6-メチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-153に記載の6-(エトキシメチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(427mg, 0.92mmol)のジメチルスルホキシド(5 mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(100mg, 2.7mmol)を加え、100℃で15分攪

拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を3回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製した。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサン、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルを加えて固体化し、標記化合物(150mg, 0.44mmol, 48.1%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.78 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.47 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.98–7.15 (4H, m), 7.32–7.40 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.75 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-164. N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-6-メチルアミノニコチナミド

実施例A-163と同様の手法により、実施例A-154に記載の6-(エトキシメチルアミノ)-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミドから標記化合物(120mg, 0.30mmol, 51.7%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.76–2.81 (3H, m), 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.44–6.48 (1H, m), 6.70–6.75 (1H, m), 6.98–7.06 (1H, m), 7.08–7.24 (4H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 8.75 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例A-165. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-6-メチルアミノニコチナミド

製造例A-3に記載の(5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミックアシッド tert-ブチルエステル(87mg, 0.19mmol)にエタノール(20mL)および5N塩酸(0.8mL)を加え、80℃で25分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(58mg, 0.162mmol, 85.5%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.78 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.47 (2H, d,

J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.0Hz), 6.55 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86–7.06 (4H, m), 7.36–7.44 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.77 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-166. N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

実施例A-159に記載のN-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-6-(メキシメチル-アミノ)-ニコチナミド(183mg, 0.52mmol)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(120mg, 3.12mmol)を加え、140℃で5時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(68mg, 0.20mmol, 38.8%)を緑色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.77 (3H, d, J=4.8Hz), 4.03 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.96–7.04 (1H, m), 7.15–7.32 (5H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-167. 6-メチルアミノ-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-155に記載の6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(70mg, 0.17mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(20mg, 0.51mmol)を加え、120℃で20分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を食塩水で1回洗浄した。有機層をNHシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルで十分溶出した。溶媒を減圧留去して、標記化合物(53mg, 0.15mmol, 88.2%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=4.4Hz), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (1H, d, J=3.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83–6.96 (3H, m), 7.02 (1H, q, J=4.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz),

7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=2.4Hz), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例A-168. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-ビニル-ニコチナミド

実施例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(19mg, 0.017mmol)およびキシレン(1.5mL)の混合物に、ビニル(トリ-n-ブチル)チン(0.073mL, 0.25mmol)を加え、130℃で3時間攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(19mg, 0.054mmol, 65%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.65 (2H, d, J=5.5Hz), 5.49 (1H, dd, J=1.4, 10.7Hz), 6.22 (1H, dd, J=1.4, 17.3Hz), 6.27 (1H, brs), 6.36 (2H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.8Hz), 6.60–6.67 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08–7.13 (3H, m), 7.30–7.35 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz).

実施例A-169. 2-アミノ-N-(5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例129に記載のC-(5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(500mg, 1.76mmol)および2-アミノニコチンクアシッド(267mg, 1.94mmol)から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 405.94( $\text{MH}^+$ )

実施例A-170. 2-アミノ-N-(5-メチル-4-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-169に記載の2-アミノ-N-(5-ブロモ-4-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.074mmol)、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)(10mg, 0.015mmol)およびテトラヒドロフラン(1

mL)の混合物に、室温でメチルマグネシウムブロミド(638  $\mu$ l, 0.592mmol)を加え、室温で2時間攪拌し、さらに50℃で2時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 340.09(MH<sup>+</sup>)

実施例A-171. 2-アミノ-N-(4-クロロ-5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-67に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(21mg, 0.064mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、N-クロロスクシンイミド(13mg, 0.096mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(7.4mg, 0.016mmol, 24%)を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-172. 2-アミノ-5-クロロ-N-(4-クロロ-5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例A-171の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.0030mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.0 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-173. 2,6-ジアミノ-N-(4-(3-クロロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 383.246 (MH<sup>+</sup>)

実施例A-174. 2,6-ジアミノ-N-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.39(2H, d, J=5.9Hz), 5.16(2H, s), 5.68(1H, d, J=8.6Hz), 6.09(2H, s), 6.94(2H, s), 7.20(1H, d, J=8.8Hz), 7.31-7.46(6H, m), 7.69(1H, d, J=8.6Hz), 8.25(1H, d, J=2.9Hz), 8.35(1H, t,

J=5.9Hz).

実施例A-175. 2, 6-ジアミノ-N-(5-フェノキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.64(2H, s), 4.68(2H, d, J=4.9Hz), 5.07(2H, s), 5.80(1H, d, J=8.4Hz), 6.50(2H, s), 6.96-7.01(3H, m), 7.26-7.35(4H, m), 7.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, dd, J=2.2Hz, 8.0Hz), 8.61(1H, d, J=1.7Hz).

実施例A-176. 2-アミノ-6-(2-シアノエチル)-N-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル))-ニコチンアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.78(2H, t, J=7.2Hz), 2.94(2H, t, J=7.2Hz), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.33(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.47-6.48(1H, m), 6.49-6.50(1H, m), 6.64-6.67(1H, m), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.46(2H, d, J=8.4Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, q, J=8.0Hz).

実施例A-177. 2-アミノ-6-(2-フルオロエチル)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.93 (2H, td, J=6.0, 25.6 Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.75 (2H, td, J=6.0, 47.2 Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.77 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.07-7.18 (5H, m), 7.38 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.99 (1H, t, J=5.6 Hz).

実施例A-178. 2-アミノ-6-エトキシメチル-N-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-ニコチンアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27(3H, t, J=7.0Hz), 3.60(2H, q, J=7.2Hz), 4.44(2H, s), 4.60(2H, d, 5.6Hz), 5.38(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.38(2H, brs), 6.73(1H, d, J=8.0Hz), 6.80(1H, dd, J=0.8, 7.6Hz), 6.88-6.91(1H, m), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.56-7.61(2H, m), 8.17-8.18(1H, m).

実施例A-179. 2-アミノ-N-(5-イソプロポキシメチルチオフエン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 350 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-180. 2-アミノ-N-(4-(3-メトキシベンジルオキシ)-ベンジル)-6-メ

トキシメチルニコチンアミドMS m/e (ESI) 408.27 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 3.50(3H, s), 3.77(3H, s), 4.48(2H, d, J=4Hz), 4.57(2H, s), 5.04(2H, s), 6.84-6.88(2H, m), 6.94-6.98(4H, m), 7.23-7.29(3H, m), 8.27-8.29(1H, m).

実施例A-181. 2-アミノ-N-(4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジル)-6-メトキシメチルニコチンアミドMS m/e (ESI) 412.26(MH<sup>+</sup>)実施例A-182. 2-アミノ-N-(4-ブトキシメチルベンジル)-6-メトキシメチルニコチンアミドMS m/e (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>)実施例A-183. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-プロポキシメチルベンジル)ニコチンアミドMS m/e (ESI) 344 (MH<sup>+</sup>)実施例A-184. 2-アミノ-N-(3-シクロプロピルメトキシベンジル)-6-メトキシメチルニコチンアミドMS m/e (ESI) 342 (MH<sup>+</sup>)実施例A-185. 2-アミノ-N-(4-(6-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)ベンジル)-6-メトキシメチルニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.61(2H, d, J=5.6Hz), 5.33(2H, s), 6.26(1H, brs), 6.40(2H, s), 6.49(1H, dd, J=2.4, 7.6Hz), 6.66(1H, dd, J=1.1, 7.6Hz), 6.70(1H, d, J=8.0Hz), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.60(1H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

実施例A-186. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(4-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)ベンジル)ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.30(3H, s), 3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.36(2H, s), 6.25(1H, brs), 6.40(2H, brs), 6.62(1H, s), 6.65(1H, d, J=8.0Hz), 6.72(1H, d, J=5.2Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz),

7.59(1H, d, J=8.0Hz), 8.02(1H, d, J=5.2Hz).

実施例A-187. 2-アミノ-N-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.13(2H, s), 6.22(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.69(1H, d, J=7.6Hz), 6.87(1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 6.96(2H, d, J=8.4Hz), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.42(1H, m), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.81(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

実施例A-188. 2-アミノ-N-(4-ブトキシ-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 344 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-189. 2-アミノ-N-(4-(2-エトキシ-エチル)-ベンジル))-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 344 ( $\text{MH}^+$ )

実施例A-190. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(5-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.25(3H, s), 3.45(3H, s), 4.40(2H, s), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.34(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.40(2H, brs), 6.69(1H, d, J=8.0Hz), 6.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, d, J=8.0Hz), 7.41(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, s).

実施例A-191. 2-アミノ-N-(6-ベンジル-ピリジン-3-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.45(3H, s), 4.15(2H, s), 4.39(2H, s), 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 6.32(1H, brs), 6.38(2H, brs), 6.69(1H, d, J=8.0Hz), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.32(5H, m), 7.58(7.61(2H, m), 8.52(1H, d, J=2.0Hz).

実施例A-192. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.46(3H, s), 4.41(2H, s), 4.72(2H, d, J=4.8Hz), 5.09(2H, s), 6.45(2H, s), 6.74(1H, d, J=7.9Hz), 6.96-7.02(3H, m), 7.29-7.36(3H,



m), 7.53(1H, s), 7.79(2H, d, J=7.9Hz), 8.63(1H, d, J=1.7Hz).

実施例A-193. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシ-ピリジン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.34 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.62 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.33-7.46 (4H, m), 8.02 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.8 Hz), 9.02 (1H, t, J=6.0 Hz).

実施例A-194. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(2-プロポキシ-エチル)-ベンジル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 358 (MH $^+$ )

実施例AA-1. 3-アミノ-ピラジン-2-カルボキシリック アシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.47 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.47 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.74 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.24-7.40 (2H, m), 7.50 (2H, brs), 7.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.28 (1H, t, J=6.4 Hz).

実施例AA-2. 3, 5-ジアミノ-ピラジン-2-カルボキシリック アシッド 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.38(2H, d, J=6.4Hz), 5.3(2H, s), 6.67(2H, s), 6.84(1H, d, J=8.2Hz), 6.98(1H, t, J=7.2Hz), 7.13(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.1Hz), 7.38(2H, d, J=8.1Hz), 7.71(1H, dt, J=2.0Hz, 7.8Hz), 8.16(1H, dd, J=2.0Hz, 4.8Hz), 8.54(1H, t, J=6.4Hz).

実施例B-1. 4-アミノ-ピリミジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同じ手法により、4-アミノ-ピリミジン-5-カルボキシリックアシッド(68 mg, 0. 49mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(100mg, 0. 49mmol)とから標記化合物(7mg,0. 021mmol,4. 4 %)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.47 (2H, d, J=5.2Hz), 6.47-6.50 (1H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 7.04-7.15 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.77 (2H, brs), 8.40

(1H, d, J=1.6Hz), 8.59 (1H, d, J=1.6Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

実施例B-2. 4-アミノ-2-プロピルアミノ-ピリミジン-5-カルボキシリク アシッド  
4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44-1.55 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 4.38 (2H, d, J=6.4 Hz), 5.32 (2H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.60 (1H, brs).

実施例C-1. (2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-アミド

製造例C-5に記載の2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリクアシッド(100mg, 0.56mmol)、トリエチルアミン(0.188mL, 1.35mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(298mg, 0.67mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(138mg, 0.67mmol)を加え、室温で15時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して標記化合物(77mg, 0.21mmol, 38%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.95-2.03 (2H, m), 2.68-2.76 (4H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.45 (1H, d, J=4.0Hz), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 6.97 (2H, brs), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.88-8.93 (1H, m).

実施例D-1. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、製造例D-1に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド(9mg, 0.0517mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(6mg, 0.0517mmol)から標記化合物(14mg, 76%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.73(2H, d, J=6.0Hz), 6.92-6.94(1H, m),

7.01–7.03(2H, m), 7.07–7.17(3H, m), 7.26–7.36(3H, m), 7.70(1H, dd,  $J=4.4$ , 8.8Hz), 8.39(1H, dd,  $J=1.6$ , 8.8Hz), 8.51(1H, brs), 8.57(2H, s), 9.06(1H, dd,  $J=1.6$ , 4.4Hz).

実施例D-2. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、製造例D-1に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド(10mg, 0.0574mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(12mg, 0.0574mmol)から標記化合物(11mg, 52%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.68(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.08(2H, s), 6.97–6.99(2H, m), 7.32–7.45(7H, m), 7.69(1H, dd,  $J=4.4$ , 8.8Hz), 8.36–8.39(1H, m), 8.43(1H, brs), 8.54–8.60(2H, m), 9.04–9.06(1H, m).

実施例D-3. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリク アシッド 4-フェノキシメチル-ベンジルアミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.76(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 6.94–6.99(3H, m), 7.27–7.31(3H, m), 7.43–7.45(4H, m), 7.68–7.71(1H, m), 8.37–8.40(1H, m), 8.50(1H, brs), 8.55–8.60(1H, m), 9.05–9.06(1H, m).

実施例D-4. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリク アシッド (1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例59に記載のC-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(59mg, 0.287mmol)および製造例D-1に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド(50mg, 0.287mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(152mg, 0.344mmol)およびトリエチルアミン(80  $\mu\text{L}$ , 0.574mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(49mg, 47%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.59(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.03(2H, s), 6.26–6.27(1H, m), 6.66–6.67(1H, m), 6.74–6.75(1H, m), 6.81–6.84(1H, m), 6.92–6.94(1H, m), 6.96–7.01(1H, m), 7.28–7.33(1H, m), 7.67–7.70(1H, m), 8.31(1H, brs), 8.37–8.40(1H, m), 8.53–8.59(2H, m), 9.03–9.05(1H, m).

実施例D-5. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)アミド

実施例Q-6と同様の手法により、[1, 5]-ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド (42mg, 0.24mmol) および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン (54mg, 0.24mmol) から標記化合物 (66mg, 0.17mmol, 72.5%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.61 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.87–7.00 (3H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=4.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.09 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.58 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ).

実施例D-6. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同じ手法により、[1, 5]-ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド (42mg, 0.24mmol) および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン (49mg, 0.24mmol) から標記化合物 (15mg, 0.042mmol, 17.3%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.59 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.03–7.14 (3H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 7.88 (1H, dd,  $J=4.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.09 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.56 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例D-7. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド (5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-アミド

製造例D-1に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド (20mg, 0.15mmol) および製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-

イル)メチルアミン) (51mg, 0.23mmol) のジメチルスルホキシド (9mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (102mg, 0.23mmol) およびトリエチルアミン (56  $\mu$ L, 0.43mmol) を加え、60°C で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 酢酸エチル系)、逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた) にて順次精製し、標記化合物 (8.6mg, 0.017mmol, 15%) を得た。

MS m/e (ESI) 379.76 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 4.71 (2H, d, J=6.4Hz), 6.38 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.02-7.09 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.46 (1H, d, J=8.8Hz), 8.56-8.61 (2H, m), 9.04 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.55-9.64 (1H, m).

実施例D-8. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-(3-クロロフェニル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS m/e (ESI) 396.28 (MH<sup>+</sup>)

実施例D-9. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS m/e (ESI) 400.51 (MH<sup>+</sup>)

実施例D-10. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド 4-(6-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.75 (2H, d, J=6.0Hz), 5.34 (2H, s), 6.47-6.49 (1H, m), 6.64-6.66 (1H, m), 7.43-7.48 (4H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 8.36-8.39 (1H, m), 8.50 (1H, brs), 8.55-8.60 (2H, m), 9.04-9.06 (1H, m).

実施例E-1. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジルフラン-2-イル)-アミド

実施例Q-1と同様の手法により、製造例39に記載の5-ベンジルフラン-2-カルバルデヒドおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物 (200mg, 5.8mmol)

ol, 54.6%)を微黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.92 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.20 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.16–7.30 (5H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.4$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.0$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, dd,  $J=1.6$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6$ ,  $4.4\text{Hz}$ ), 9.16 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例E-2. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシフラン-2-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (200mg, 1.15mmol) および製造例49に記載のC-(5-フェノキシフラン-2-イル)-メチルアミン (200mg, 1.12mmol) から標記化合物 (68mg, 0.197mmol, 17.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.34 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.02–7.08 (2H, m), 7.11–7.17 (1H, m), 7.14–7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=2.0$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例E-3. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例51に記載の(5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノール (1.5g, 7.2mmol)、フタルイミド (1.1g, 7.2mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.9g, 7.2mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート (3.5g, 7.9mmol) を滴下し、室温で30分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、白色固体 (700mg) を得た。この固体 (700mg) にエタノール (10mL) およびヒドラジーン水和物 (0.3mL) を加え、90℃で15分攪拌した。室温に戻し、固体を濾去し、C-(5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミンを含有する淡黄色油状物 (360mg) を得た。この油状物 (360mg) およびキノリン-6-カルボン酸 (300mg, 1.7mmol) から実施例Q-6と同様の手法によ

り、標記化合物(17mg, 0.046mmol, 2.7%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.46 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.87–7.03 (3H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例E-4. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェニル-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例E-2に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-プロモ-フラン-2-イルメチル)-アミド(200mg, 0.60mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液にフェニルボロニックアシッド(150mg, 1.2mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(55mg, 0.047mmol)および炭酸カリウム水溶液(2mol)を加え、110℃で2時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(65mg, 0.198mmol, 33.0%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.59 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.44 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.23–7.28 (1H, m), 7.37–7.42 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.64–7.70 (2H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45–8.50 (1H, m), 8.55 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ), 9.26 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例E-5. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例H-1と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリクアシッド(180mg, 1.04mmol)および製造例77に記載のC-(5-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン(258mg, 1.15mmol)から標記化合物(71mg, 0.187mmol, 18%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.44 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.59 (1H, d,

J=3.6Hz), 6.31 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06–7.13 (1H, m), 7.27–7.34 (1H, m), 7.44–7.51 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.19 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例E-6. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例H-1と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリクアシッド(275mg, 1.59mmol)および製造例79に記載のC-(5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン(357mg, 1.59mmol)から標記化合物(194mg, 0.51mmol, 32%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 5.78 (1H, d, J=3.2Hz), 6.35 (1H, d, J=3.2Hz), 7.04–7.18 (2H, m), 7.42–7.50 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.45 (1H, d, J=8.8Hz), 8.52 (1H, s), 8.97 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

実施例E-7. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例H-1と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリクアシッド(188mg, 1.16mmol)および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(279mg, 1.36mmol)から標記化合物(301mg, 0.835mmol, 80%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.96 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.07 (1H, d, J=3.2Hz), 6.21 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00–7.09 (3H, m), 7.28–7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0, 8.4Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=1.2Hz), 8.97 (1H, dd, J=2.0, 4.4Hz), 9.17 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例E-8. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリクアシッド(100mg, 0.577mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.90g, 11.7mmol)を加



え、室温で1時間攪拌した。その後その反応液に製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(2.49g, 11.7mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(4.31g, 定量的)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.65 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.08(2H, s), 6.48(1H, brs), 6.97–7.00(2H, m), 7.31–7.35(3H, m), 7.37–7.45(4H, m), 7.47(1H, dd,  $J=4.4$ ,  $8.4\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J=2.0$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22–8.25(1H, m), 8.32(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98–9.00(1H, m).

**実施例E-9. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ベンジルオキシベンジルアミド**

実施例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリクアシッド(100mg, 0.58mmol)および製造例2に記載の3-ベンジルオキシベンジルアミン(126mg, 0.58mmol)から標記化合物(102mg, 48%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.69 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 6.57(1H, brs), 6.92–6.95(1H, m), 6.98–7.02(2H, m), 7.27–7.32(2H, m), 7.34–7.38(2H, m), 7.41–7.43(2H, m), 7.47(1H, dd,  $J=4.4$ ,  $8.4\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J=2.0$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22–8.25(1H, m), 8.32(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98–9.00(1H, m).

**実施例E-10. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェノキシベンジルアミド**

実施例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリクアシッド(100mg, 0.58mmol)および製造例3に記載の4-フェノキシベンジルアミン(115mg, 0.58mmol)から標記化合物(63mg, 31%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.69 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.59(1H, brs), 7.00–7.03(4H, m), 7.10–7.14(1H, m), 7.32–7.38(4H, m), 7.46–7.49(1H, m), 8.05–8.08(1H, m), 8.15–8.17(1H, m), 8.23–8.25(1H, m), 8.34(1H, s), 8.98–9.00(1H, m).

**実施例E-11. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド**

実施例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリクアシッド(100mg, 0.58mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(115mg, 0.58mmol)から標記化合物(140mg, 69%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.69 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.63(1H, brs), 6.92–6.95(1H, m), 7.01–7.05(3H, m), 7.09–7.14(2H, m), 7.30–7.36(3H, m), 7.47(1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.21–8.24(1H, m), 8.32(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98–8.99(1H, m).

実施例E-12. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

製造例E-1に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド(20mg, 0.0719mmol)および2-クロロメチル-ピリジン 塩酸塩(12mg, 0.0719mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)溶液に炭酸カリウム(298mg, 2.16mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 369.2 ( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 4.60(2H, s), 5.37(2H, s), 7.35(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.74–7.77(1H, m), 7.82–7.85(1H, m), 7.92–7.94(1H, m), 8.18–8.20(1H, m), 8.29–8.35(2H, m), 8.59–8.60(1H, m), 8.70–8.71(1H, m), 8.79–8.81(1H, m), 9.08–9.09(1H, m).

実施例E-13. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (ビフェニル-3-イルメチル)-アミド

実施例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリクアシッド(50mg, 0.289mmol)および製造例5に記載のC-ビフェニル-3-イル-メチルアミン(48mg, 0.263mmol)から標記化合物(20mg, 21%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.79(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.62(1H, brs), 7.34–7.49(6H, m), 7.55–7.62(4H, m), 8.08(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23–8.25(1H, m), 8.35(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98–9.00(1H, m).

実施例E-14. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(3-メチル-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例E-12と同様の手法を用いて、製造例E-1で得たキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド(10mg, 0.0359mmol)および3-メチルベンジルクロリド(5mg, 0.0359mmol)から標記化合物(2.5mg, 18%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.38(3H, s), 4.66(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.04(2H, s), 6.50(1H, brs), 6.97–7.00(2H, m), 7.14–7.16(1H, m), 7.22–7.35(5H, m), 7.46–7.50(1H, m), 8.06(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23–8.26(1H, m), 8.33(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.99–9.00(1H, m).

実施例E-15. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(52mg, 0.30mmol)および製造例8に記載の3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン(65mg, 0.30mmol)から標記化合物(28mg, 25%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.70(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.64(1H, brs), 6.88–6.91(1H, m), 6.99–7.06(5H, m), 7.12–7.14(1H, m), 7.31–7.35(1H, m), 7.47–7.50(1H, m), 8.04–8.07(1H, m), 8.15–8.17(1H, m), 8.23–8.25(1H, m), 8.33(1H, m), 9.00–9.01(1H, m).

実施例E-16. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0.29mmol)および製造例9に記載の3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンジルアミン(66mg, 0.30mmol)から標記化合物(28mg, 25%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.79(3H, s), 4.66(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.55(1H, brs), 6.84–6.89(3H, m), 6.95–6.99(3H, m), 7.05–7.07(1H, m), 7.46(2H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.03(1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.21–8.23(1H, m), 8.29(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98(1H, dd,  $J=2.0, 4.4\text{Hz}$ ).

実施例E-17. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0.29 mmol) および製造例10に記載の3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミン(77mg, 0.29mmol)から標記化合物(39mg, 32%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.70(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.68(1H, brs), 6.93–6.95(1H, m), 7.05–7.06(1H, m), 7.14–7.25(3H, m), 7.31–7.47(4H, m), 8.04(1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20–8.2(1H, m), 8.31(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97(1H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ ).

実施例E-18. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0.29 mmol) および製造例11に記載の3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン(63 mg, 0.29mmol)から標記化合物(70mg, 65%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.71(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.63(1H, brs), 6.69–6.73(1H, m), 6.78–6.83(2H, m), 6.96–6.98(1H, m), 7.07(1H, s), 7.18(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.24–7.30(1H, m), 7.34–7.38(1H, m), 7.48(1H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.06(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23–8.25(1H, m), 8.33(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.99(1H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ ).

実施例E-19. 2-(3-フェノキシフェニル)-N-キノリン-6-イルアセタミド

実施例L-4と同様の手法により、6-アミノキノリン(50mg, 3.47mmol) および3-フェノキシフェニルアセティックアシッド(79mg, 3.47mmol)から標記化合物(116 mg, 94%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.77(2H, s), 6.98–7.06(4H, m), 7.10–7.16(2H, m), 7.34–7.44(6H, m), 8.01(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.09–8.16(1H, m), 8.32(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.83(1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ).

実施例E-20. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(10mg, 0.05

77mmol) および製造例12に記載の4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(12mg, 0.0577mmol)から標記化合物(0.7mg, 4%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.66(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.02(2H, s), 6.48(1H, brs), 6.99–7.02(2H, m), 7.24–7.27(2H, m), 7.35–7.36(2H, m), 7.47–7.50(2H, m), 8.05–8.08(1H, m), 8.16–8.18(1H, m), 8.24–8.27(1H, m), 8.33(1H, s), 9.00(1H, s).

実施例E-21. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド(10mg, 0.0577mmol) および製造例13に記載の4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(13mg, 0.0577mmol)から標記化合物(11mg, 53%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.65(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.23(2H, s), 6.60(1H, brs), 6.97–7.03(3H, m), 7.11–7.12(1H, m), 7.32–7.34(3H, m), 7.45–7.48(1H, m), 8.05–8.07(1H, m), 8.13–8.16(1H, m), 8.21–8.23(1H, m), 8.32(1H, s), 8.97–8.99(1H, m).

実施例E-22. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド(50mg, 0.289mmol) および製造例14に記載の4-(チオフェン-3-イルメチル)-ベンジルアミン(63mg, 0.289mmol)から標記化合物(78mg, 72%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.65(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.08(2H, s), 6.51(1H, brs), 6.96–6.99(2H, m), 7.14–7.16(1H, m), 7.32–7.36(4H, m), 7.46–7.49(1H, m), 8.04–8.07(1H, m), 8.15(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22–8.24(1H, m), 8.32(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.99(1H, dd,  $J=2.0, 4.4\text{Hz}$ ).

実施例E-23. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-((S)-1-フェニルーエトキシ)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド(123mg, 0.712mmol) および製造例15に記載の4-((S)-1-フェニルーエトキシ)-ベンジルアミン(172mg, 0.712mmol)から標記化合物(219mg, 80%)を無色油状物として得

た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.64(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.58(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.31(1H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.47(1H, brs), 6.86(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.26–7.27(2H, m), 7.32–7.39(3H, m), 7.46(1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.03(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.30(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97–8.98(1H, m).

#### 実施例E-24. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ベンジルアミノ-ベンジルアミド

製造例87に記載の3-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル(57mg, 0.27mmol)を $0^\circ\text{C}$ でテトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム(52mg, 1.35mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後、 $0^\circ\text{C}$ で水(52  $\mu\text{l}$ )、5N水酸化ナトリウム水溶液(52  $\mu\text{l}$ )、水(156  $\mu\text{l}$ )を順次加えた。反応溶液をセライトろ過後、溶媒を減圧留去し、(3-アミノメチル-フェニル)-ベンジル-アミン(62mg, 0.29mmol)を油状物として得た。

(3-アミノメチル-フェニル)-ベンジル-アミン(62mg, 0.29mmol)、キノリン-6-カルボキシリクアシッド(52mg, 0.30mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(182mg, 0.41mmol)およびトリエチルアミン(114  $\mu\text{l}$ , 0.81mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(73mg, 0.198mmol, 73%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.22 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.25 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, dd,  $J=1.6, 7.7\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 9.14 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例E-25. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェニルアミノ-ベンジルアミド

実施例E-24と同様の手法により、製造例88に記載の4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル(110mg, 0.566mmol)から(4-アミノメチル-フェニル)-フェニルアミン(98mg, 0.494mmol)を油状物として得た。

次いで、得られた(4-アミノメチル-フェニル)-フェニルアミンおよびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(108mg, 0.623mmol)から標記化合物(52mg, 0.147mmol, 26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.66 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.76 (1H, s), 6.50 (1H, brs), 6.96 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.07–7.10 (4H, m), 7.29–7.32 (4H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=4.2, 8.4\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ).

実施例E-26. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(ベンジル-メチル-アミノ)-ベンジルアミド

製造例E-3に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミド(30mg, 82  $\mu\text{mol}$ )、ホルマリン(9  $\mu\text{l}$ , 115  $\mu\text{mol}$ )、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(25mg, 115  $\mu\text{mol}$ )および酢酸(数滴)をテトラヒドロフラン(1 mL)に懸濁させ、室温で4時間攪拌した。反応懸濁液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、薄層NHシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)し、標記化合物(11mg, 28  $\mu\text{mol}$ , 35%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.59 (2H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, brs), 6.74 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.21–7.26 (4H, m), 7.32 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.4 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=4.3, 8.2\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ).

実施例E-27. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェニルスルファニル-ベン

ジルアミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例95に記載の3-フェニルスルファニルーベンジルアミン(38mg, 0.18mmol)およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(31mg, 0.18mmol)から標記化合物(50mg, 0.14mmol, 75%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.67 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, brs), 7.23–7.26 (3H, m), 7.31 (4H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=4.2$ ,  $8.4\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=1.8$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, dd,  $J=1.7$ ,  $4.2\text{Hz}$ ).

実施例E-28. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルスルファニルーベンジルアミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例101に記載の4-ベンジルスルファニルーベンジルアミン(84mg, 0.37mmol)およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(70mg, 0.40mmol)から標記化合物(54mg, 0.14mmol, 38%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.20 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.18–7.34 (9H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.2$ ,  $8.4\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=2.0$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.8$ ,  $4.2\text{Hz}$ ), 9.24 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

実施例E-29. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-(3-メチルブトキシ)-ベンジルアミド

製造例E-4に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(13mg, 0.048mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)の混合液に炭酸カリウム(13mg, 0.096mmol)および1-ヨード-3-メチルブタン(0.013mL, 0.096mmol)を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(12mg, 0.033mmol, 69%)を無色油状物として得た。



$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.96 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.65–1.70 (2H, m), 1.80–1.87 (1H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, brs), 6.84–6.87 (1H, m), 6.93–6.98 (2H, m), 7.26–7.31 (1H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23–8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.99 (1H, dd,  $J=1.8, 4.2\text{Hz}$ ).

実施例E-30. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (Z)-4-スチルル-ベンジルアミド

製造例E-5に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェニルエチニル-ベンジルアミド(48mg, 0.13mmol)、キノリン(26mg, 0.20mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、リンドライ触媒(5.0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応系内を窒素雰囲気とした後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製し、標記化合物(45mg, 0.12mmol, 92%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.57 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.58–6.60 (2H, m), 7.16–7.27 (9H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45–8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ), 9.24 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

実施例E-31. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェニルアミノメチル-ベンジルアミド

実施例E-26と同様の手法により、ホルマリンの代わりに製造例E-6に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ホルミル-ベンジルアミド(50mg, 0.172mmol)、キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミドの代わりにフェニルアミン(31  $\mu\text{l}$ , 0.34mmol)を用いて、標記化合物(13.8mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 368.5( $\text{MH}^+$ )

実施例E-32. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-((メチル-フェニル-アミノ)

ーメチル)ーベンジルアミド

実施例E-26と同様の手法により、実施例E-31に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノメチル-ベンジルアミド(30mg, 82  $\mu$  mol)から標記化合物(4.25mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 382.3 ( $MH^+$ )

実施例E-33. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-ニトロフェノキシ)ーベンジルアミド

製造例E-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3.0mg, 0.011mmol)、酢酸銅(II)(2.9mg, 0.016mmol)、モレキュラーシーブス4A(50mg)およびジクロロメタン(2mL)の混合液に、トリエチルアミン(0.0077mL, 0.055mmol)および4-ニトロフェニルボロニックアシッド(1.8mg, 0.011mmol)を加え、空気存在下室温で10日間攪拌した。反応液をろ過後、水、酢酸エチルおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.14mg, 0.0022mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 400.2 ( $MH^+$ )

実施例E-34. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)ーベンジルアミド

実施例E-33と同様の手法により、製造例E-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3.0mg, 0.011mmol)および4-メタンスルホニルフェニルボロニックアシッド(2.2mg, 0.011mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.21mg, 0.00038mmol, 3.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 433.2 ( $MH^+$ )

実施例E-35. 4-(3-(((キノリン-6-カルボニル)アミノ)メチル)フェノキシ)ベンゾイックアシッド メチルエステル

実施例E-33と同様の手法により、製造例E-4に記載のキノリン-6-カルボキシ

リックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド (3.0mg, 0.011mmol)および4-メトキシカルボニルフェニルボロニックアシッド (1.8mg, 0.011mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.14mg, 0.00027mmol, 2.4%)を得た。

MS m/e (ESI) 413.3 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-36. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-シアノフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例E-33と同様の手法により、製造例E-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド (5.0mg, 0.011mmol)および3-シアノフェニルボロニックアシッド (2.6mg, 0.018mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.25mg, 0.00051mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 380.1 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-37. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-アセチルフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例E-33と同様の手法により、製造例E-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド (5.0mg, 0.011mmol)および3-アセチルフェニルボロニックアシッド (3.0mg, 0.018mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.17mg, 0.00033mmol, 3.0%)を得た。

MS m/e (ESI) 397.0 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-38. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例E-33と同様の手法により、製造例E-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド (5.0mg, 0.011mmol)および3-トリフルオロメトキシフェニルボロニックアシッド (3.7mg, 0.018mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.15mg, 0.00027mmol, 2.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 439.0 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-39. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (3'-フルオロビフェニル-3-イルメチル)-アミド

製造例E-8に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-プロモベンジルア

ミド(4.0mg, 0.012mmol)、トルエン(1mL)およびメタノール(0.25mL)の混合物に、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.5mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.4mg, 0.0012mmol)および3-フルオロフェニルボロニックアシッド(1.7mg, 0.012mmol)を加え、70℃で4時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチル、酢酸を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.47mg, 0.0010mmol, 8.3%)を得た。

MS m/e (ESI) 357.2 ( $MH^+$ )

実施例E-40. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ベンジル-ベンジルアミド

製造例E-8に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-プロモベンジルアミド(8.0mg, 0.023mmol)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)(3.2mg, 0.0047mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温でベンジルマグネシウムクロリド(1.1Mテトラヒドロフラン溶液, 0.088mL, 0.094mmol)を加え、50℃で30分攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(2.1mg, 0.0045mmol, 19%)を得た。

MS m/e (ESI) 353.2 ( $MH^+$ )

実施例E-41. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジル-ベンジルアミド

実施例E-40と同様の手法により、製造例E-9に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-プロモベンジルアミド(8.0mg, 0.023mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.0032mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 353.3 ( $MH^+$ )

実施例E-42. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェネチル-ベンジルアミド

実施例E-40と同様の手法により、製造例E-9に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-プロモベンジルアミド(8.0mg, 0.023mmol)およびフェネチルマグネシウムクロリド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 0.094mL, 0.094mmol)から標

記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.39mg, 0.00081mmol, 3.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 367.3 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-43. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-シクロプロピルメトキシベンジルアミド

製造例E-4に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(87mg, 0.31mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.31mL, 0.31mmol)を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣(93mg)の一部(5.0mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、室温でシクロプロピルメチルプロミド(2.7mg, 0.020mmol)および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、同温で3時間攪拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.50mg, 0.0034mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 333.0 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-44. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N'-メトキシキノリン-6-カルボキサミジン

製造例E-10に記載のキノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(57mg, 0.15mmol)およびアセトニトリル(3mL)の混合物に、2-(プロモメチル)ナフタレン(200mg, 0.94mmol)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで3回洗った。得られた粗生成物(57mg)の一部(29mg)、メキシルアミン塩酸塩(2.9mg, 0.035mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.035mL, 0.035mmol)およびN-メチルピロリジノン(1mL)の混合物を、室温で25分攪拌した。反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物の2トリフルオロ酢酸塩(1.9mg, 0.0030mmol, 6.4%)を得た。

MS m/e (ESI) 398.5 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-45. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N'-シアノキノリン-6-カルボキサミジン

製造例E+-10に記載のキノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ベンジルオキシ-ベンジルアミド(57mg, 0.15mmol) およびトルエン(2mL)の混合物に、ベンジルブロミド(0.089mL, 0.74mmol)を加え、加熱還流下、90分攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで2回洗った。得られた粗生成物(72mg)の一部(16mg)、シアナミド(20mg, 0.48mmol)およびN-メチルピロリジノン(1mL)の混合物を、120℃で2.5時間攪拌した。放冷後、反応液をメンブランフィルターによりろ過し、ろ液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.76mg, 0.0015mmol, 4.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 393.5 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-46. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例E-12と同様の手法を用いて、製造例E+-1に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび3-クロロベンジルクロリドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 403 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-47. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例E-12と同様の手法を用いて、製造例E+-1に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび3-フルオロベンジルブロミドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-48. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例E-12と同様の手法を用いて、製造例E+-1に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよびメタンスルホンニックアシッド ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルエステルから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 413 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-49. 6-キノリンカルボキシリクアシッド 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリクアシッド(100mg、0. 577mmol)、製造例134に記載の3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミン(112mg、0. 635mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(306mg、0. 693mmol)およびトリエチルアミン(0. 12mL、0. 87mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、室温にて3時間攪拌した。溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、標記化合物(153mg、80. 1%)を白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 6.87(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.95(1H, d, J=2.4Hz), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.4Hz), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

実施例E-50. 6-キノリンカルボキシリクアシッド 3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミド

実施例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド(100mg、0. 577mmol)および製造例137に記載の3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン(93mg、0. 577mmol)から標記化合物(150mg、0. 475mmol、82. 2%)を白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, s), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 7.20-7.46(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

実施例E-51. 6-キノリンカルボキシリクアシッド 3-シクロペンチリデンメチルベンジルアミド

実施例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド(100mg、0.

577mmol) および製造例139に記載の3-シクロペンチリデンメチルーベンジルアミン (108mg, 0. 577mmol) から標記化合物 (150mg, 0. 457mol, 79. 3%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.65–1.79(4H, m), 2.47–2.58(4H, m), 4.70(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.36(1H, s), 6.54(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.20–7.35(4H, m), 7.47(1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23(1H, dd,  $J=1.2, 8.0\text{Hz}$ ), 8.32(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97(1H, dd,  $J=1.2, 4.0\text{Hz}$ ).

実施例E-52. 6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-イソブチルベンジルアミド

実施例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド (60mg, 0. 356mmol) および製造例146に記載の3-イソブチルベンジルアミン (58mg, 0. 356mmol) から標記化合物 (75mg, 0. 236mol, 66. 2%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90(6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.87(1H, dq,  $J=7.6\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$ ), 2.48(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.69(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.52(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.10–7.30(4H, m), 7.47(1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23(1H, dd,  $J=1.2, 8.0\text{Hz}$ ), 8.32(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97(1H, dd,  $J=1.2, 4.0\text{Hz}$ ).

実施例E-53. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ベンジルアミド

水素化アルミニウムリチウム (84mg, 2. 2mmol) およびテトラヒドロフラン (2mL) の混合物に、氷冷下製造例118に記載の4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ベンゾニトリル (100mg, 0. 44mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、水 (0. 084mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (0. 084mL)、水 (0. 25mL) を順次加え、室温で90分攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣 (91mg) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (68mg, 0. 39mmol) から、実施例Q-6と同様の手法により標記化合物 (140mg, 0. 35mmol, 90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.68 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.05 (2H, s), 6.62 (1H, br s), 6.71–6.78 (2H, m), 7.34–7.43 (6H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=4.3, 8.3\text{Hz}$ ), 8.04



(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23–8.25 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.8, 4.3Hz).

実施例E-54. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシ-3-クロロ-ベンジルアミド

実施例A-171と同様の手法により、実施例E-8に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド (200mg, 0.54mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (29mg, 0.057mmol, 10%) を得た。

MS m/e (ESI) 403.1 (MH<sup>+</sup>)

実施例E-55. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (4-フェノキシ-ピリジン-2-イルメチル)-アミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (52mg, 0.30mmol) および製造例7に記載のC-(4-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (60mg, 0.30mmol) から標記化合物 (9mg, 8%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.74(2H, d, J=4.4Hz), 6.79(1H, dd, J=2.4Hz, 5.6Hz), 6.88(1H, d, J=2.4Hz), 7.10–7.12(2H, m), 7.43–7.49(4H, m), 7.81(1H, brs), 8.14–8.19(2H, m), 8.26–8.28(1H, m), 8.40–8.44(2H, m), 8.99–9.0(1H, m).

実施例E-56. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (6-フェノキシ-ピリジン-2-イルメチル)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (56mg, 0.325mmol) および製造例16に記載のC-(6-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (65mg, 0.325mmol) から標記化合物 (32mg, 28%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.73(2H, d, J=4.4Hz), 6.89–6.91(1H, m), 7.04–7.06(1H, m), 7.21–7.23(2H, m), 7.30–7.34(1H, m), 7.44–7.52(3H, m), 7.64(1H, brs), 7.65–7.68(1H, m), 7.73–7.77(1H, m), 8.11(1H, d, J=8.4Hz), 8.26(1H, d, J=8.0Hz), 8.32(1H, d, J=1.6Hz), 9.01–9.03(1H, m).

実施例E-57. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (1-ベンジル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例57に記載の1-ベンジル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (800mg, 4.3

mmol)に7Nアンモニア／メタノール(80mL)およびラネーニッケル(2g)を加え、水素雰囲気下、常圧、室温にて22時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、溶媒を減圧留去してC-(1-ベンジル-1H-ピロロ-3-イル)メチルアミンを褐色油状物として定量的に得た。得られたC-(1-ベンジル-1H-ピロロ-3-イル)メチルアミン(240mg, 1.3mmol)および6-キノリンカルボキシリクアシッド(180mg, 1.04mmol)を用いて、実施例Q-6と同様の手法により、標記化合物(110mg, 0.32mmol, 24.8%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.32 (2H, d, 5.6Hz), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.18–7.34 (5H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.95 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ).

実施例E-58. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例61に記載のC-(1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(100mg, 0.43mmol)および6-キノリンカルボキシリクアシッド(75mg, 0.43mmol)から標記化合物(30mg, 0.077mmol, 18.1%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.28–4.34 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.70–6.86 (5H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 8.01–8.05 (1H, m), 8.14–8.20 (1H, m), 8.40–8.46 (1H, m), 8.48–8.51 (1H, m), 8.39–8.98 (2H, m).

実施例E-59. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (1-フェネチル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

実施例E-57と同様の手法により、製造例62に記載の1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒドおよびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(173mg, 1.0mmol)から標記化合物(108mg, 0.304mmol, 30.4%)を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.96 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.96 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.14–7.28 (5H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,

J=8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=8.0Hz), 8.50 (1H, s), 8.90 (1H, t, J=5.6Hz), 8.95–8.99 (1H, m).

実施例E-60. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例64に記載の(1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)-メタノール(168 mg, 0.828mmol)、フタルイミド(130mg, 0.869mmol)およびトリフェニルホスフィン(230mg, 0.869mmol)のジクロロメタン溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート(154mg, 0.869mmol)を滴下した後、室温で8分攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、無色油状物(100mg)を得た。この油状物(100mg)にエタノール(5mL)およびヒドラジーン-水和物(0.1mL)を加え、加熱還流下、15分攪拌した。反応液を室温に戻し、固体を濾去した後、溶媒を留去し、C-(1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)メチルアミンを含有する油状物(80mg)を得た。この油状物(80mg)およびキノリン-6-カルボキシリクアシッドから実施例Q-6と同様の手法により、標記化合物(31mg, 0.086mmol)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.28 (2H, d, J=5.6Hz), 5.11 (2H, s), 5.86–5.89 (1H, m), 6.78–6.81 (1H, m), 6.88–6.91 (1H, m), 7.34–7.42 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, s), 8.92–8.98 (2H, m).

実施例E-61. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (1-フェニル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同様の手法で、製造例74に記載のC-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(150mg, 0.87mmol)およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(150mg, 0.87mmol)から標記化合物(136mg, 0.415mmol, 47.8%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.42 (2H, d, J=5.6Hz), 6.28–6.31 (1H, m), 7.18–7.24 (1H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.40–7.45 (2H, m), 7.50–7.65 (2H, m),

7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43–8.48 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.01 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例E-62. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミド

製造例E-1に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド シアノメチル-アミド (420mg, 2.0mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (260mg, 4.0mmol) および塩化アンモニウム (210mg, 4.0mmol) を懸濁させ、100℃で12時間攪拌した。得られたキノリン-6-カルボキシリクアシッド (2H-テトラゾール-5-イルメチル) アミドを含有する溶液の半分量の溶液にベンジルブロミド (0.12mL, 1.0mmol) および炭酸カリウム (400mg, 3.0mmol) を加え、50℃で20分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (20mg, 0.058mmol) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.78 (2H, d, J=5.6Hz), 5.92 (2H, s), 7.34–7.43 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.48 (1H, dd, J=1.2, 8.4Hz), 8.54 (1H, d, J=2.0Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.44 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例E-63. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (2-フェノキシチアゾール-5-イルメチル)-アミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例117に記載のC-(2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メチルアミン (10mg, 50  $\mu$ mol) およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド (11mg, 60  $\mu$ mol) から標記化合物 (17mg, 46  $\mu$ mol, 91%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.55 (2H, d, J=5.7Hz), 7.23 (1H, s), 7.27–7.31 (3H, m), 7.45 (2H, dd, J=7.2, 8.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.46 (1H, d, J=7.1Hz), 8.5 (1H, d, J=1.8Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.39 (1H, t, J=5.7Hz).

実施例E-64. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-シアノ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例17に記載のC-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(200mg, 0.703mmol)および6-キノリンカルボキシリクアシッド(123mg, 0.703mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(373mg, 0.844mmol)およびトリエチルアミン(0.2mL, 1.41mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱ブロモ体の混合物(170mg, 55%)を無色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱ブロモ体の混合物(130mg, 0.303mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)溶液に、ジンク シアニド(71mg, 0.605mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(70mg, 0.061mmol)を加え、100℃で1時間攪拌し、140℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(25mg, 21%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.80(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.49(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.68(1H, brs), 6.85(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.30–7.45(4H, m), 7.48(1H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.07(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.24–8.27(1H, m), 8.35(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.99–9.01(1H, m).

実施例E-65. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ

)チオフェン-2-イル)メチルアミンおよび6-キノリンカルボキシリクアシッドから標記化合物(100mg, 0.265mmol, 29.4%)を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.59 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.90–7.7.02 (3H, m), 7.39 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.37 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例E-66. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)アミド

フェノール(7g, 74mmol)のジメチルスルホキシド(40mL)溶液に水素化ナトリウム(3g, 74mmol, 60% in oil)を加え、室温で10分攪拌し、さらに5-ニトロチオフェン-2-カルバルデヒド(10g, 64mmol)を加え、15分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液で2回、水で3回洗浄した後、シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧留去して、5-フェノキシチオフェン-2-カルバルデヒドを含有する黄色油状物(500mg)を得た。この油状物(500mg)を7Nアンモニア/メタノール溶液(30mL)に溶解し、ラネーニッケル(1.5g)を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。セライトろ過してラネーニッケルを除去した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製しC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミンを含む褐色油状物(40mg)を得た。

次いで、得られた油状物(40mg, 0.195mmol)および6-キノリンカルボキシリクアシッド(41mg, 0.234mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(100mg, 0.234mmol)およびトリエチルアミン(0.054mL, 0.39mmol)を加え、60℃で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄し、その有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1ついで1:1ついで酢酸エチル)にて精製した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え生成し

てきた固体を濾取し、標記化合物(40mg, 0.111mmol, 56.9%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.57 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.06–7.15 (3H, m), 7.23–7.40 (2H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ), 9.36 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例E-67. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミンおよび6-キノリンカルボキシリクアシッドから標記化合物(38mg, 0.100mmol, 27.8%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.57 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.10–7.17 (2H, m), 7.17–7.24 (2H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ), 9.36 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例E-68. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(4-クロロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例E-66と同様の手法により得られたC-(5-(4-クロロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(70mg, 0.29mmol)および6-キノリンカルボキシリクアシッド(51mg, 0.29mmol)から標記化合物(87mg, 0.22mmol, 76.1%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.58 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.08–7.14 (2H, m), 7.38–7.45 (2H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 9.36 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例E-69. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (4-(3-フルオロフェノキシ)-  
チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例35に記載のC-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(35mg, 0.16mmol)および6-キノリンカルボキシリクアシッド(33mg, 0.19mmol)から標記化合物(24mg, 0.063mmol, 39.7%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.63 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.83–6.97 (5H, m), 7.38 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=2.0, 4.4\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例E-70. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-ベンジルチオフェン-2-  
イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリクアシッド(46mg, 0.27mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジルチオフェン-2-イル)-メチルアミン(54mg, 0.27mmol)から標記化合物(40mg, 0.111mmol, 41.3%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.04 (2H, s), 4.57 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.14–7.30 (5H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.96 (1H, dd,  $J=2.0, 4.0\text{Hz}$ ), 9.29 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例E-71. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-クロロベンジル)チオ  
フェン-2-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロロベンジル)-2-イル)-メチルアミン(50mg, 0.21mmol)および6-キノリンカルボキシリクアシッド(40mg, 0.23mmol)から標記化合物(73mg, 0.18mmol, 85.7%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.07 (2H, s), 4.58 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.17–7.34 (4H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.0,$



8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=8.4Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=4.0Hz), 9.30 (1H, t, J=5.2Hz).

実施例E-72. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例A-146と同様の手法を用いて、キノリン-6-カルボキシリクアシッド(43mg, 0.248mmol)および製造例53に記載の5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(50mg, 0.226mmol)から標記化合物(75mg, 0.199mmol, 80.2%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.08 (2H, s), 4.58 (2H, d, J=5.6Hz), 6.74 (1H, d, J=3.2Hz), 6.85 (1H, d, J=3.2Hz), 6.98-7.10 (3H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, d, J=1.6Hz), 8.95-8.99 (1H, m), 9.30 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例E-73. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(5-メチルチオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例67に記載の(5-(5-メチルチオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール(640mg, 2.86mmol)、フタルイミド(420mg, 2.86mmol)およびトリフェニルホスフィン(750mg, 2.86mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート(500mg, 2.86mmol)を滴下し、ついで室温で15分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、シリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)にて精製した。溶媒を減圧留去し褐色固体(360mg, 1.02mmol, 35.6%)を得た。

得られた固体(360mg)にエタノール(5mL)およびヒドラジーン水和物(180mg, 3.06mmol)を加え、90℃で20分攪拌した。室温に戻し固体を濾去し、C-5-(5-メチルチオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン含有する淡黄色油状物(200mg, 0.896mmol, 89.6%)を得た。この油状物(200mg, 0.896mmol)およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(160mg, 0.896mmol)から実

施例Q-6と同様の手法によって、標記化合物(101mg, 0.267mmol, 29.8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.35 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58–6.62 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75 (1H, d, J=3.2Hz), 6.86 (1H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=8.4Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97–9.01 (1H, m), 9.34 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例E-74. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例E-73と同様の手法を用いて、製造例70に記載の(5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール(210mg, 1.0mmol)から標記化合物(3.0mg, 0.008mmol)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.18 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6Hz), 5.94 (1H, d, J=3.2Hz), 6.03 (1H, d, J=3.2Hz), 6.74 (1H, d, J=3.2Hz), 6.87 (1H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 8.98 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 9.33 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例E-75. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-ベンゾフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例E-73と同様の手法を用いて、製造例72に記載の(5-ベンゾフラン-2-イルメチル)-チオフェン)-メタノールから標記化合物(55mg, 0.13mmol)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.31 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=5.6Hz), 6.68 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=3.6Hz), 6.91 (1H, d, J=3.6Hz), 7.16–7.26 (2H, m), 7.46–7.64 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44–8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96–9.00 (1H, m), 9.34 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例E-76. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例81に記載の5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-カルボニトリル(30mg, 0.14mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(21mg, 0.557mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物にフッ化ナトリウム(240mg, 5.72mmol)を加え、2時間攪拌した後、氷冷下10%含水テトラヒドロフラン(2mL)を加えた。反応混合物をセライト濾過し、ろ液を濃縮しC-(5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン(32mg, 0.147mmol)を粗生成物として得た。このものおよびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(26mg, 0.15mmol)から実施例H-1と同様の方法にて標記化合物(3mg, 0.008mmol, 5.4%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.74 (2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.52–6.62 (1H, m), 6.71 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.32–7.47 (5H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.02 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ).

実施例E-77. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例E-24と同様の手法により、実施例A-73に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.13mmol)およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド(22mg, 0.13mmol)から標記化合物(9.53mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 395.35( $\text{MH}^+$ )

実施例E-78. 6-キノリンカルボキシリクアシッド (5-(2-メチルプロペニル)チオフェン-2-イルメチル)アミド

実施例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド(15mg, 0.083mmol)および製造例145に記載のC-(5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(14mg, 0.083mmol)から標記化合物(15mg, 0.0466mmol, 56.1%)を白色固形物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.83(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.33(1H, s), 6.62(1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.75(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.96(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ),

7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz),  
8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

実施例E-79. キノリン-6-カルボキシリク アシッド (5-(2-フルオロ-フェノキシ)-  
チオフェン-2-イルメチル)-アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 6.47 (1H, d, J=4.0Hz),  
6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.16-7.26 (3H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0,  
J=8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.45 (1H, d,  
J=8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.95-8.98 (1H, m), 9.35 (1H, t, J=6.0Hz).

実施例E-80. キノリン-6-カルボキシリク アシッド (5-ピリジン-2-イルメチル-  
チオフェン-2-イルメチル)-アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.20 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=5.6Hz), 6.77 (1H,  
d, J=3.2Hz), 6.86 (1H, d, J=3.2Hz), 7.22 (1H, dd, J=5.2, J=7.6Hz), 7.31 (1H, d,  
J=7.6Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 7.71 (1H, ddd, J=1.6, J=7.6, J=7.6Hz), 8.07  
(1H, d, J=8.0Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, J=8.0Hz), 8.42-8.51 (2H, m), 8.52 (1H, d,  
J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.2, J=4.0Hz), 9.32 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例E-81. キノリン-6-カルボキシリク アシッド (5-ベンゾ[1,3]ジオキソ-  
ル-5-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 5.95 (2H,  
s), 6.69-6.75 (2H, m), 6.78-6.87 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J=4.4, J=8.4Hz), 8.07 (1H,  
d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, J=8.4Hz), 8.51  
(1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.6, J=4.4Hz), 9.31 (1H, t, J=6.0Hz).

実施例E-82. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-ヒドロキシーフェノキシ)-  
チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例18に記載のC-(5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-  
メチルアミン(180mg, 0.578mmol)および6-キノリンカルボキシリクアシッド(1  
00mg, 0.578mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イル  
オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(307mg, 0.6  
94mmol)およびトリエチルアミン(0.16mL, 1.16mmol)を加え、室温で終夜攪拌

した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、キノリン-6-カルボキシリクアシッド（5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド(73mg, 27%)を淡黄色固体として得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリクアシッド（5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド(73mg, 0.156mmol)にトリフルオロ酢酸(1.0mL)およびチオアニソール(100  $\mu$ l)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール系）で精製し、標記化合物(47mg, 80%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.73(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.39(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.59–6.62(2H, m), 6.64–6.67(1H, m), 6.74(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.83(1H, brs), 7.17(1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.49(1H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.24–8.26(1H, m), 8.33(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98–8.99(1H, m).

#### 実施例F-1. シンノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例F-4に記載のシンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル(16mg, 0.085mmol)のエタノール(1mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.7mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整し、トルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(17mg, 0.085mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(48mg, 0.108mmol)およびトリエチルアミン(24  $\mu$ l, 0.172mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(4.4mg, 0.0093mmol, 11%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 356.44 (MH<sup>+</sup>)

実施例G-1. イソキノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、製造例G-1に記載のイソキノリン-6-カルボキシリクアシッド(5mg, 0.0289mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(6mg, 0.0289mmol)から標記化合物(3.4mg, 33%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, brs), 6.94-6.96(1H, m), 7.02-7.04(3H, m), 7.11-7.15(2H, m), 7.32-7.37(3H, m), 7.72-7.74(1H, m), 7.96-7.98(1H, m), 8.05-8.07(1H, m), 8.26(1H, s), 8.61-8.62(1H, m), 9.32-9.33(1H, m).

実施例H-1. キナゾリン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例H-3で得られたキナゾリン-6-カルボキシリクアシッド(9mg, 0.052mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、製造例4記載の3-フェノキシベンジルアミン(11mg, 0.052mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(28mg, 0.062mmol)およびトリエチルアミン(17μl, 0.125mmol)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(11mg, 0.031mmol, 50%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) : 4.62 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.98 (2H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.09 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29-7.35 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.57 (1H, d, J=2.0Hz), 9.32 (1H, s), 9.61 (1H, s).

実施例I-1. キノキサリン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例I-1に記載のキノキサリン-6-カルボキシリクアシッド(15mg, 0.063mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(13mg, 0.063mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(36mg, 0.069mmol)およ

びトリエチルアミン(19  $\mu$ l, 0.14mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残査を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(12mg, 0.025mmol, 40%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 356.37(MH<sup>+</sup>)

実施例J-1. [1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例J-7に記載の[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル(8.1mg, 0.040mmol)、水酸化リチウム 一水和物(3.4mg, 0.080mmol)にテトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0.1mL)および水(0.1mL)を加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣および3-フェノキシベンジルアミン(5.0mg, 0.025mmol)を、実施例Q-6と同様の手法により反応させ、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(3.7mg, 0.0079mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 356.3 (MH<sup>+</sup>)

実施例K-1. 2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例H-1と同様の手法により、製造例K-2に記載の2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリクアシッド(15mg, 0.085mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(17mg, 0.085mmol)から標記化合物(22mg, 0.061mmol, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) : 2.66 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.80–7.15 (6H, m), 7.22–7.78 (3H, m), 7.62–7.68 (1H, m), 7.81–7.86 (1H, m), 8.00–8.04 (1H, m), 9.08(1H, brs).

実施例L-1. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(188mg, 1.05mmol)および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(236mg, 1

. 15mmol)から標記化合物(290mg, 0. 791mmol, 76%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.96 (2H, s), 4.43 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.20 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.00–7.09 (3H, m), 7.29–7.36 (1H, m), 7.99 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.07 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.51 (1H, s).

実施例L-2. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例E-8と同様の手法を用いて、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(42mg, 0. 234mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(50mg, 0. 234mmol)から標記化合物(41mg, 47%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.62(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.08(2H, s), 6.40(1H, brs), 6.98(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30–7.35(3H, m), 7.37–7.45(4H, m), 7.85–7.88(1H, m), 8.16(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.49(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.11(1H, s).

実施例L-3. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(33mg, 0. 167mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(30mg, 0. 167mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(89mg, 0. 20mmol)およびトリエチルアミン( $28\mu\text{l}$ , 0. 20mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(37mg, 62%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.68(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.50(1H, brs), 6.94(1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.02–7.04(3H, m), 7.11–7.15(2H, m), 7.31–7.37(3H, m), 7.88(1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.49(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.13(1H, s).

実施例L-4. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミド



製造例6に記載の4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン(129mg, 0. 558mmol) およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(100mg, 0. 558mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(296mg, 0. 670mmol)およびトリエチルアミン(93  $\mu$ l, 0. 670mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(148mg, 68%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.64(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.08(2H, s), 6.42(1H, brs), 6.97(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.02(1H, td,  $J=2.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.15–7.21(2H, m), 7.31–7.38(3H, m), 7.88(1H, dd,  $J=1.6\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.50(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.12(1H, s).

#### 実施例L-5. N-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(3-フェノキシフェニル)-アセタミド

実施例L-4と同様の手法により、6-アミノベンゾチアゾール(50mg, 3. 33mmol)および3-フェノキシフェニルアセティックアシッド(76mg, 3. 33mmol)から標記化合物(118mg, 95%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.75(2H, s), 6.97–7.22(6H, m), 7.31(1H, brs), 7.34–7.40(4H, m), 8.01(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.50(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.91(1H, s).

#### 実施例L-6. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

実施例Q-6と同様の手法により、ベンゾトリアゾール-6-カルボキシリクアシッド(96mg, 0. 54mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0. 54mmol)から標記化合物(100mg, 0. 26mmol, 48. 2%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.57 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.89–7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ),

9.27 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

実施例L-7. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同様の手法により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(87mg, 0.49mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン(100mg, 0.49mmol)から標記化合物(97mg, 0.265mmol, 54.0%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05–7.15 (3H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=1.6Hz), 9.25 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

実施例L-8. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロロベンジル)-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.34mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(66mg, 0.37mmol)から標記化合物(64mg, 0.16mmol, 47.2%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=5.6Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18–7.34 (4H, m), 7.98 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz), 9.21 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

実施例L-9. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)アミド

実施例E-24と同様の手法により、実施例A-73に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.13mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(22mg, 0.13mmol)から標記化合物(7.28mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 401.32(MH<sup>+</sup>)

実施例L-10. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例A-75と同様の手法により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(27.4mg, 0.15mmol)および製造例161に記載のC-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン(33.5mg, 0.15mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(10.7mg, 0.021mmol, 14.3%)を褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 385(MH<sup>+</sup>)

実施例L-11. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド ((5-(3-シアノフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-アミド

製造例17に記載のC-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン(141mg, 0.496mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(89mg, 0.496mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(263mg, 0.595mmol)およびトリエチルアミン(0.14mL, 0.992mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-アミドおよび脱ブロモ体の混合物(120mg, 53%)を黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-アミドおよび脱ブロモ体の混合物(120mg, 0.269mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)の溶液に、ジンクシアニド(63mg, 0.538mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(62mg, 0.054mmol)を加え、140℃で14時間攪拌し、140℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒去後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(6.2mg, 6%)を無色

油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.78(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.48(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.57(1H, brs), 6.83(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.30(1H, s), 7.32–7.35(1H, m), 7.39–7.43(2H, m), 7.90(1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.51(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.13(1H, s).

実施例M-1. ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、ベンゾ-2, 1, 3-チアジアゾール-5-カルボキシリクアシッド メチルエステルの水酸化ナトリウムによる加水分解で得られた2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-カルボキシリクアシッド(30mg, 0.167mmol) および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(33mg, 0.167mmol)から標記化合物(43mg, 71%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.67(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.65(1H, brs), 6.94(1H, dd,  $J=2.4\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 7.01–7.03(3H, m), 7.10–7.14(2H, m), 7.30–7.36(3H, m), 8.01–8.07(2H, m), 8.37(1H, s).

実施例O-1. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例O-2に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド(15mg, 91  $\mu\text{mol}$ ) および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(19mg, 91  $\mu\text{mol}$ )から標記化合物(15mg, 43  $\mu\text{mol}$ , 47%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.99 (2H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 7.09 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.71–8.77 (1H, m).

実施例P-1. フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例T-2と同様の手法により、製造例P-4に記載のフロ[2, 3-b]ピリジン-5-カ

ルボキシリクアシッド エチルエステル(33mg, 0.17mmol)からフロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド(31mg)をリチウム塩として得た。

得られたフロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド(31mg)のリチウム塩(17mg)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン(23mg, 0.11mmol)から標記化合物(28mg, 80  $\mu$ mol, 79%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.57 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.09-7.17 (4H, m), 7.39 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.79 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.34 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例Q-1. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-ベンジルフラン-2-イルメチル)-アミド

製造例39に記載の5-ベンジルフラン-2-カルバルデヒド(2.5g, 13mmol)に7Nアンモニア/メタノール(40mL)およびラネーニッケル(3g)を加え、水素雰囲気下、室温にて22時間攪拌した。セライトろ過して触媒を除去した後、溶媒を減圧留去してC-(5-ベンジルフラン-2-イル)メチルアミン(1.6g, 8.6mmol, 65.8%)を得た。

得られたC-(5-ベンジルフラン-2-イル)メチルアミン(200mg, 1.07mmol)およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(170mg, 1.07mmol)を用いて、実施例Q-6と同様の手法により標記化合物(150mg, 0.45mmol, 45.3%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.92 (2H, s), 4.41 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.01 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.19 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.30 (5H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.00 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, s).

実施例Q-2. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60℃に変更した)により、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(188mg, 1.16mmol)および製造例

84に記載のC-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(286mg, 1.39mmol)から標記化合物(363mg, 1.04mmol, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.97 (2H, s), 4.42 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.21 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.00–7.08 (3H, m), 7.29–7.37 (1H, m), 7.56–7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.01 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, dd,  $J=1.2, 1.6\text{Hz}$ ).

実施例Q-3. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例E-8と同様の手法を用いて、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(100mg, 0.617mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(132mg, 0.617mmol)から標記化合物(121mg, 55%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.59(2H, d,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 6.44(1H, brs), 6.96–6.98(2H, m), 7.27–7.30(3H, m), 7.33–7.44(5H, m), 7.59–7.61(1H, m), 7.65–7.66(1H, m), 7.69–7.70(1H, m), 8.83–8.84(1H, m).

実施例Q-4. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例L-3と同様の手法を用いて、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(30mg, 0.185mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(37mg, 0.185mmol)から標記化合物(22mg, 35%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.64(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.60(1H, brs), 6.92–6.94(1H, m), 7.00–7.02(3H, m), 7.08–7.14(2H, m), 7.30–7.41(4H, m), 7.59–7.61(1H, m), 7.69(1H, s), 7.69–7.70(1H, m), 8.83(1H, s).

実施例Q-5. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例L-4と同様の手法により、製造例6に記載の4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン(87mg, 0.376mmol)およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(61mg, 0.376mmol)から標記化合物(64mg, 45%)を白色

固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.60(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 6.44(1H, brs), 6.96(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.02(1H, dt,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32–7.40(2H, m), 7.61(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s), 7.70(1H, s), 8.84(1H, s).

実施例Q-6. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)アミド

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(87mg, 0.54mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0.54mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(240mg, 0.54mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL, 1.08mmol)を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(90mg, 0.25mmol, 45.4%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.55 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.90–7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.57–7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 9.20 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

実施例Q-7. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)アミド

実施例Q-6と同じ手法により、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(80mg, 0.49mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン(100mg, 0.49mmol)から標記化合物(160mg, 0.458mmol, 93.5%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.53 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.04–7.15 (3H, m), 7.32–7.40 (2H, m), 7.56–7.66

(3H, m), 8.03 (1H, s), 9.08–9.13 (1H, m), 9.19 (1H, t, J=5.6Hz).

実施例Q-8. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例167に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(104mg, 0.434mmol)とイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(77mg, 0.477mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に室温でベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(250mg, 0.564mmol)とトリエチルアミン(181  $\mu$ L)を加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=40/1)で精製し、標記化合物(149mg, 89%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.55(2H, d, J=5.3Hz), 6.59(1H, dd, J=1.1, 3.7Hz), 6.83(1H, d, J=3.7Hz), 7.06(1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 7.13(1H, s), 7.20(1H, d, J=8.1Hz), 7.40(1H, t, 8.1Hz), 7.58–7.64(3H, m), 8.05(1H, s), 9.12(1H, s), 9.23(1H, t, J=5.5Hz).

実施例R-1. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例R-7に記載の1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド(15mg, 93  $\mu$ mol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン(19mg, 93  $\mu$ mol)から標記化合物(22mg, 63  $\mu$ mol, 68%)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 350.26( $\text{MH}^+$ )

実施例R-2. 6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例R-2に記載の6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクア



シッド エチルエステル(95mg, 0.46mmol)のエタノール(10mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL, 5mmol)を加え、3時間、油浴98℃にて加熱した。反応液を放冷後、反応液が1/3になるまで濃縮し、1N塩酸で中和してさらに濃縮した。得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.096mL, 0.69mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(153mg, 0.35mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(71mg, 0.35mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(31mg, 0.085mmol, 18.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.49 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.24 (1H, dd,  $J=2.0, 3.6\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.80 (2H, brs), 7.04 (1H, dd,  $J=2.0, 3.2\text{Hz}$ ), 7.07–7.16 (3H, m), 7.35–7.41 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.91–8.95 (1H, m), 11.0 (1H, brs).

#### 実施例S-1. ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例S-4に記載の1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン(44mg, 0.37mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、水素化ナトリウム(18mg, 0.45mmol, 60% in oil)を加えて、室温で30分攪拌した。次に、製造例75記載の(4-フェノキシベンジル)-カルバミックアシッド フェニルエステル(143mg, 0.45mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(11mg, 0.032mmol, 8.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.16 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 6.65–6.73 (3H, m), 6.77–6.85 (2H, m), 6.93 (1H, dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ ), 7.01–7.06 (3H, m), 7.85 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.10–8.17 (2H, m), 8.58 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

実施例T-1. 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例T-6に記載の6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド(20mg, 0.10mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(21mg, 0.10mmol)から標記化合物(30mg, 78  $\mu$ mol, 76%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 382.35(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=3.7Hz), 6.81 (1H, d, J=3.7Hz), 7.09–7.19 (6H, m), 7.33 (1H, dd, J=1.1, 5.9Hz), 7.39 (2H, t, J=8.6Hz), 8.34 (1H, s), 9.21 (1H, m).

実施例T-2. チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例T-10に記載のチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド メチルエステル(4.0mg, 21  $\mu$ mol)、水酸化リチウム 一水和物(0.9mg, 21  $\mu$ mol)をテトラヒドロフラン(0.5mL)、メタノール(50  $\mu$ l)および水(50  $\mu$ l)の混合溶媒に溶解し、加熱還流下、1時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧留去し、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られたチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッドのリチウム塩、製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(4.7mg, 23  $\mu$ mol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(14mg, 32  $\mu$ mol)およびトリエチルアミン(9  $\mu$ l, 63  $\mu$ mol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(3.0mg, 8.2  $\mu$ mol, 40%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.75 (2H, d, J=5.2Hz), 6.40 (1H, d, J=3.6Hz), 6.77 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=3.2Hz), 7.08–7.12 (3H, m), 7.30–7.34 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=6.4Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.92 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例U-1. 5-アミノチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例U-4に記載の5-アミノチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (50mg, 0.26mmol) および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン (53mg, 0.26mmol) から標記化合物 (85mg, 0.22mmol, 87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.52 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, s), 7.10 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, dd,  $J=7.3, 8.8\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, s), 9.17 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

実施例U-2. チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-アミド

製造例T-10と同様の手法により、製造例U-2に記載のトリフルオロメタンスルホン尼克アシッド 6-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルエステル (11mg, 21  $\mu\text{mol}$ ) から標記化合物 (7mg, 19  $\mu\text{mol}$ , 89%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.57 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, s), 9.08 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.32-9.38 (1H, m).

実施例V-1. 1H-インドール-5-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例H-1と同様の手法により、1H-インドール-5-カルボキシリクアシッドおよび製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミンから標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 343.15 ( $\text{MH}^+$ )

実施例W-1. (4-ベンジルオキシフェニル)-キノリン-6-イルメチルアミン

水素化アルミニウムリチウム (52mg, 1.37mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液に、製造例Z-2に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド (4-ベンジルオ

キシフェニル)−アミド(194mg, 19%)のテトラヒドロフラン溶液を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(62mg, 33%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.97(1H, brs), 4.49(2H, s), 4.98(2H, s), 6.61–6.64(2H, m), 6.84–6.86(2H, m), 7.30–7.42(6H, m), 7.73(1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.80(1H, s), 8.09(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.89–8.90(1H, m).

#### 実施例W-2. (4-ベンジルオキシ-ベンジル)-キノリン-6-イル-アミン

水素化アルミニウムリチウム(58mg, 1.54mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、製造例Z+-3に記載の4-ベンジルオキシ-N-キノリン-6-イル-ベンズアミド(218mg, 0.615mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を加え、加熱還流下、7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(147mg, 70%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.27(1H, m), 4.36(2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.98(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=2.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.24–7.27(1H, m), 7.31–7.45(7H, m), 7.87–7.91(2H, m), 8.61–8.62(1H, m).

#### 実施例W-3. 2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-1-キノリン-6-イル-エタノン

窒素雰囲気下、製造例131に記載の1-キノリン-6-イル-エタノン(171 mg, 1mmol)、1-ベンジルオキシ-3-ブロモ-ベンゼン(289mg, 1mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(3mg, 0.0052mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(5mg, 0.009mmol)、カリウムtert-ブトキシド(236 mg, 2.1mmol)およびテトラヒドロフラン(15mL)を70 °Cで7時間攪拌した。室温下、反応溶液にシリカゲル(80mL)を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:6)にて濾過し、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物の残渣(0.191g)を得た。この残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:10)にて精製し、黄

色油状の残渣(98mg)を得た。さらに、この残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=85:15)にて精製し、標記化合物(50mg, 0.14mmol, 14%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.51 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.89–6.91 (1H, m), 6.96–6.98 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.25 (1H, t,  $J=4.4$  Hz), 7.29–7.33 (1H, m), 7.35–7.39 (2H, m), 7.44–7.47 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=8.4, 4.4$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.31 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 8.50–8.53 (1H, m), 8.81 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.02 (1H, m).

#### 実施例W-4. 2-(3-フェノキシフェニル)-1-キノリン-6-イル-エタノン

実施例W-3と同様の手法により、窒素雰囲気下、製造例131に記載の1-キノリン-6-イル-エタノン(171mg, 1mmol)、1-フェノキシ-3-ブロモベンゼン(274mg, 1.1mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(10mg, 0.0187mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(12.5mg, 0.0225mmol)、カリウムtert-ブトキシド(236mg, 2.1mmol)およびテトラヒドロフラン(15mL)を70℃で6時間攪拌し、標記化合物(64mg, 0.189mmol, 19%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.56 (2H, s), 6.88–6.91 (1H, m), 6.98–7.00 (2H, m), 7.06–7.16 (3H, m), 7.32–7.37 (3H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.4, 4.4$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.31 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 8.49–8.52 (1H, m), 8.81 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.02 (1H, m).

#### 実施例W-5. 6-(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)-キノリン

窒素雰囲気下、キノリン-6-オール(37mg, 0.25mmol)、1-ベンジルオキシ-4-クロロメチルベンゼン(70mg, 0.30mmol)のジメチルスルホキシド(2.5mL)溶液にカリウムtert-ブトキシド(43mg, 0.38mmol)を加え、室温下13時間攪拌した。この反応溶液を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(74mg, 0.217mmol, 86%)を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.16 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.05–7.09 (2H, m), 7.31–7.35 (1H, m), 7.38–7.46 (5H, m), 7.46–7.51 (4H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.19 (1H, dd,  $J=8.4, 0.8$  Hz), 8.74 (1H, dd,  $J=4.0, 1.6$  Hz).

実施例W-6. 6-(3-フェノキシベンジルスルファニル)-キノリン

窒素雰囲気下、(3-フェノキシフェニル)-メタノール(2.0g, 10mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、氷冷攪拌下、カリウムtert-ブトキシド(1.35g, 12mmol)を加えた後、4-メチルベンゼンスルホンクロリド(2.48g, 13mmol)を加え、室温にて21時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル(200ml)で抽出し、飽和食塩水(150ml)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、淡黄色油状物(3.97g)の残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、トルエン-4-スルホンクアシッド 3-フェノキシベンジルエステル(2.93g, 8.27mmol, 82%)を白色固体として得た。

窒素雰囲気下、製造例W-1に記載のジチオカーボニックアシッド O-エチルエステル S-キノリン-6-イルエステル(50mg, 0.201mmol)、トルエン-4-スルホンクアシッド 3-フェノキシベンジルエステル(110mg, 0.313mmol)およびメタノール(1ml)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(135mg, 1.20mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。この反応溶液を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(39mg, 0.114mmol, 57%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.36(2H, s), 6.85-6.90(3H, m), 7.02-7.03(1H, m), 7.07-7.11(1H, m), 7.20-7.22(1H, m), 7.27-7.34(3H, m), 7.49(1H, dd,  $J=8.4, 4.0$  Hz), 7.69(1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.84-7.85(1H, m), 7.94(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.18-8.20(1H, m), 8.84-8.85(1H, m).

実施例X-1. (4-tert-ブチルベンジル)-キナゾリン-4-イル-アミン

製造例X-1に記載の4-クロロキナゾリン(8mg, 0.049mmol)の1-メチル-2-ピロリドン(0.5mL)溶液に、4-tert-ブチルベンジルアミン(10 $\mu$ l, 0.059mmol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(17 $\mu$ l, 0.098mmol)を加え、160 $^{\circ}\text{C}$ にて5時間攪拌した。反応混合物をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(16.5mg, 0.041mmol, 72%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 292.20(MH<sup>+</sup>)

実施例X-2. (4-ベンジルオキシ-ベンジル)-キナゾリン-4-イル-アミン

実施例X-1と同様の手法で、製造例X-1に記載の4-クロロ-キナゾリン(9mg, 0.055mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン(12mg, 0.055mmol)から標記化合物(9.63mg, 0.021mmol, 38%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 342.27(MH<sup>+</sup>)

実施例Y-1. N<sup>4</sup>-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジアミン

実施例A-22に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-チオニコチナミド(30mg, 0.083mmol)およびトルエン(1mL)の混合物に、ベンジルブロミド(0.044mL, 0.37mmol)を加え、3時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで2回洗った。得られた粗生成物(33mg)の一部(13mg)、シアナミド(20mg, 0.48mmol)およびN-メチルピロリジノン(1mL)の混合物を、120℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物の2トリフルオロ酢酸塩(0.75mg, 0.0013mmol, 4.2%)を得た。

MS m/e (ESI) 358.2 (MH<sup>+</sup>)

実施例Z-1. (4-ブチル-3-メチル-フェニル)-キノリン-6-イル-メタノール

製造例Z-1に記載の(4-ブチル-3-メチル-フェニル)-キノリン-6-イル-メタノール(152mg, 0.50mmol)のクロロホルム(1.0mL)溶液に、活性二酸化マンガン(510mg, 5.0mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。セライト濾過して二酸化マンガンを除去し、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(56mg, 37%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.98(3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.49(2H, m), 1.58-1.66(2H, m), 2.39(3H, s), 2.70(2H, t, J=8.0Hz), 7.26-7.28(1H, m), 7.48-7.51(1H, m), 7.60-7.62(1H, m), 7.67(1H, s), 8.13-8.16(1H, m), 8.20-8.22(1H, m),

8.25–8.27(2H, m), 9.03–9.04(1H, m).

実施例Z-2. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (3-ベンジルオキシフェニル)-アミド

6-キノリンカルボキシリクアシッド(100mg, 0.577mmol)に塩化チオニル(2mL)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。その後、室温まで放冷し、減圧下過剰の塩化チオニルを留去した。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、3-ベンジルオキシアニリン(115mg, 0.577mmol)、トリエチルアミン(0.12mL, 0.866mmol)およびジメチルアミノピリジン(1mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(53mg, 26%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.12 (2H, s), 6.80–6.83(1H, m), 7.16–7.18(1H, m), 7.27–7.35(2H, m), 7.38–7.42(2H, m), 7.45–7.47(2H, m), 7.49–7.52(1H, m), 7.58–7.59(1H, m), 8.03(1H, s), 8.13(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25–8.28(1H, m), 8.38(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.01–9.03(1H, m).

実施例Z-3. 3-フェノキシ-N-キノリン-6-イル-ベンズアミド

6-アミノキノリン(250mg, 1.04mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、3-フェノキシベンゾイックアシッド(371mg, 1.73mmol)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(722mg, 1.90mmol)およびトリエチルアミン(603  $\mu\text{l}$ , 4.33mmol)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(328mg, 0.964mmol, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.08 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, dd,  $J=7.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=7.6, 8.0\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.94–8.15 (2H, m), 8.29 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 8.80 (1H, dd,  $J=2.0, 4.0\text{Hz}$ ), 10.6



(1H, s).

実施例Z-4. 1H-インドール-5-カルボキシリクアシッド (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

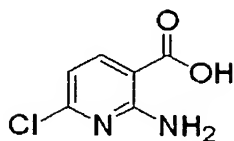
実施例H-1と同様の手法により、1H-インドール-5-カルボキシリクアシッドおよび4-ベンジルオキシフェニルアミン 塩酸塩から標記化合物を得た。

MS m/e(ESI) 343.30(MH<sup>+</sup>)

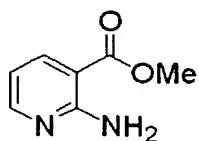
以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を以下の表1～表51に示す。

[0095] [表1]

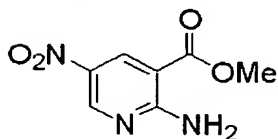
製造例 A-1



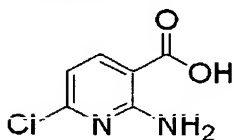
製造例 A-2



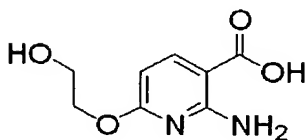
製造例 A-3



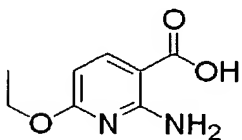
製造例 A-4



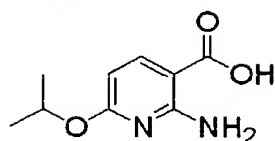
製造例 A-5



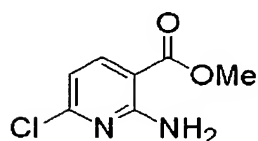
製造例 A-6



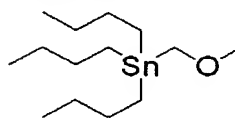
製造例 A-7



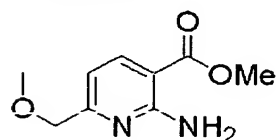
製造例 A-8



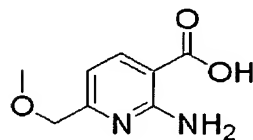
製造例 A-9



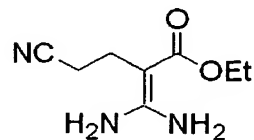
製造例 A-10



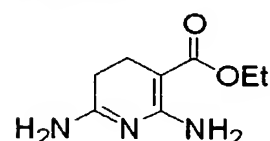
製造例 A-11



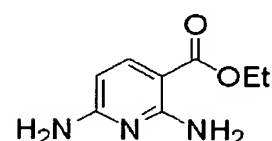
製造例 A-12



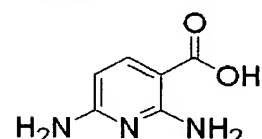
製造例 A-13



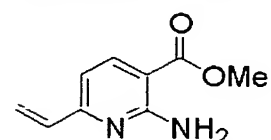
製造例 A-14



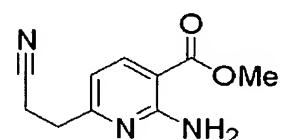
製造例 A-15



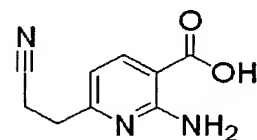
製造例 A-16



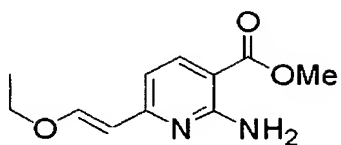
製造例 A-17



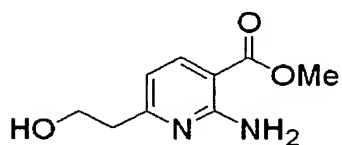
製造例 A-18



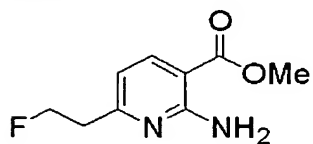
製造例 A - 1 9



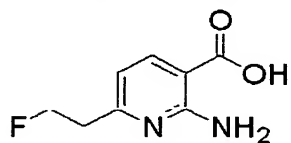
製造例 A - 2 0



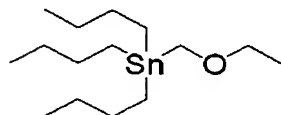
製造例 A - 2 1



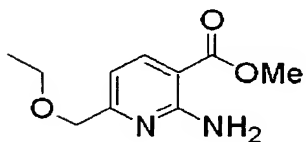
製造例 A - 2 2



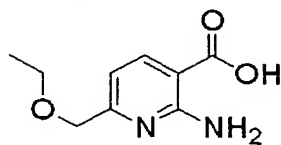
製造例 A - 2 3



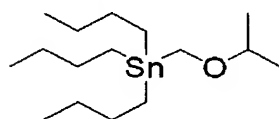
製造例 A - 2 4



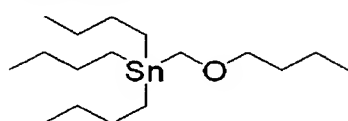
製造例 A - 2 5



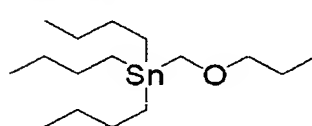
製造例 A - 2 6



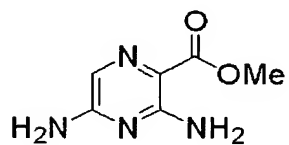
製造例 A - 2 7



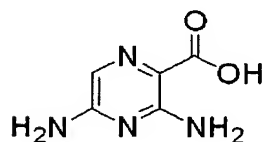
製造例 A - 2 8



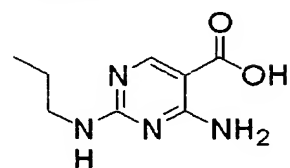
製造例 A A - 1



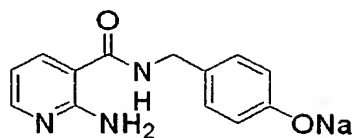
製造例 A A - 2



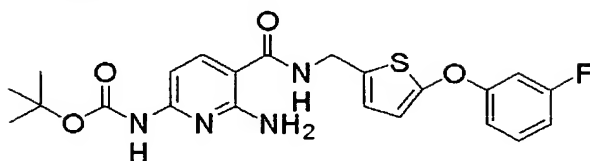
製造例 B - 1



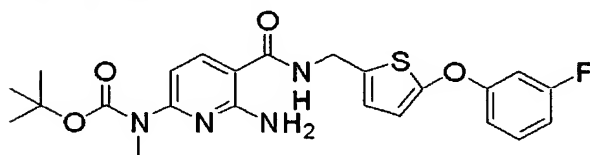
製造例 A + - 1



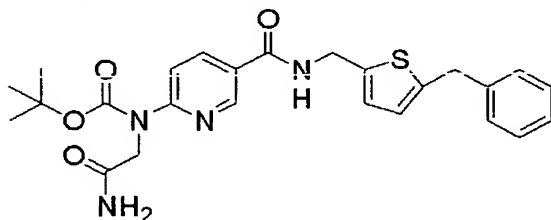
製造例 A + - 2



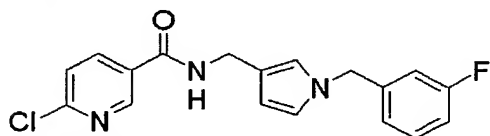
製造例 A + - 3



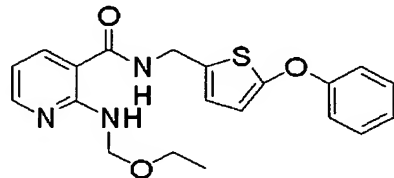
製造例 A + - 4



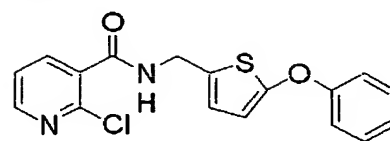
製造例 A + - 5



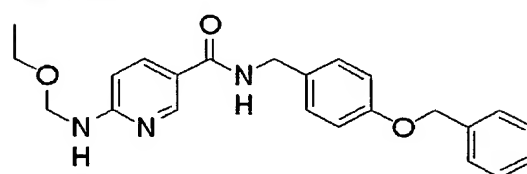
製造例 A + - 6



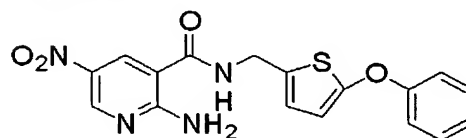
製造例 A + - 7



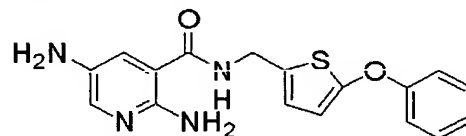
製造例 A + - 8



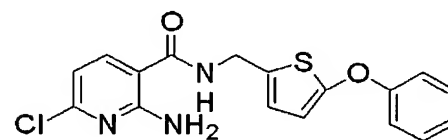
製造例 A + - 9



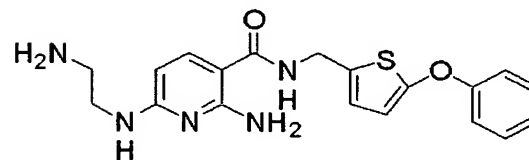
製造例 A + - 10



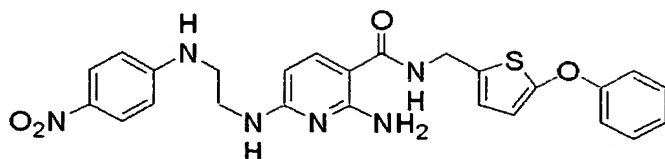
製造例 A + - 11



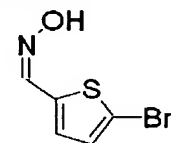
製造例 A + - 12



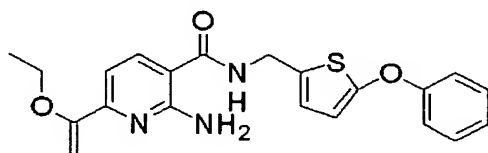
製造例 A + - 1 3



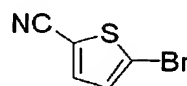
製造例 A + - 1 9



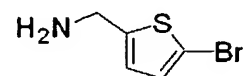
製造例 A + - 1 4



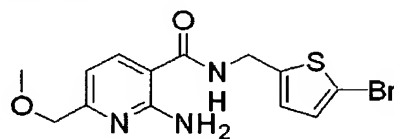
製造例 A + - 2 0



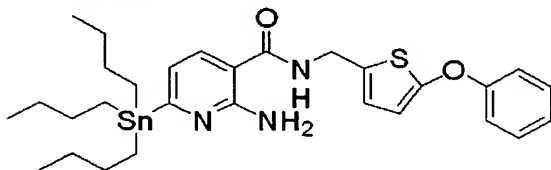
製造例 A + - 2 1



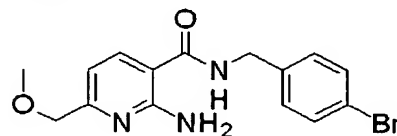
製造例 A + - 2 2



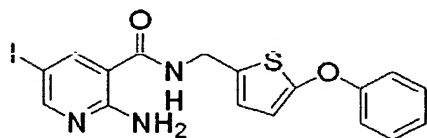
製造例 A + - 1 5



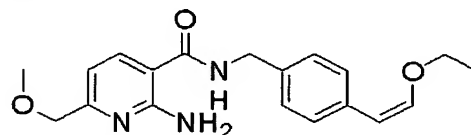
製造例 A + - 2 3



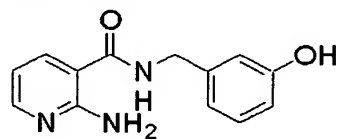
製造例 A + - 1 6



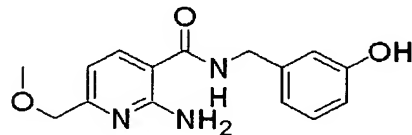
製造例 A + - 2 4



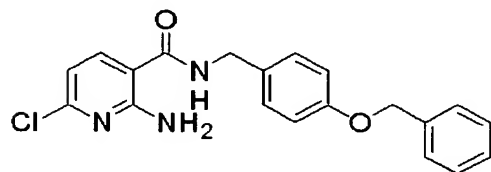
製造例 A + - 1 7



製造例 A + - 2 5



製造例 A + - 1 8

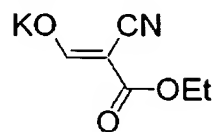


製造例 A + - 2 6

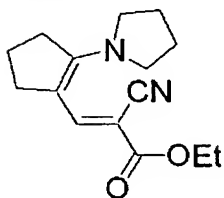


[0099] [表5]

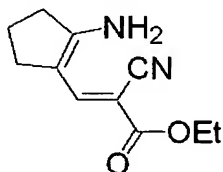
製造例 C-1



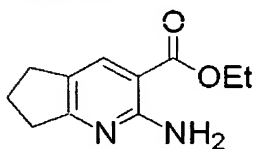
製造例 C-2



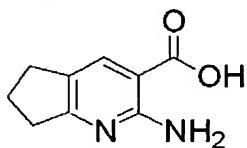
製造例 C-3



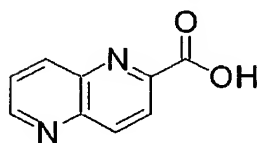
製造例 C-4



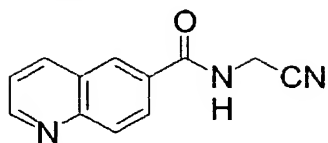
製造例 C-5



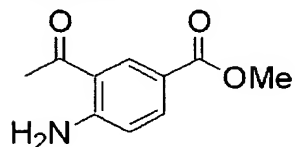
製造例 D-1



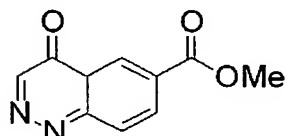
製造例 E-1



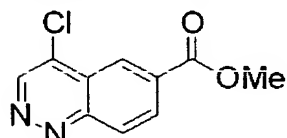
製造例 F-1



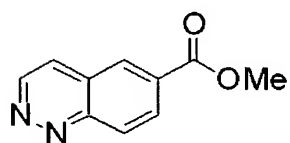
製造例 F-2



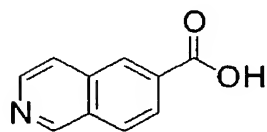
製造例 F-3



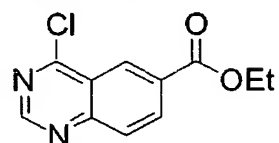
製造例 F-4



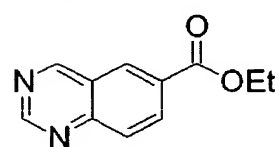
製造例 G-1



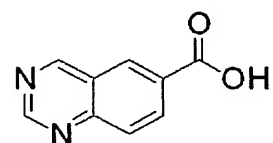
製造例 H-1



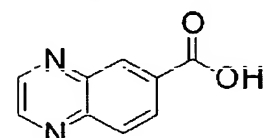
製造例 H-2



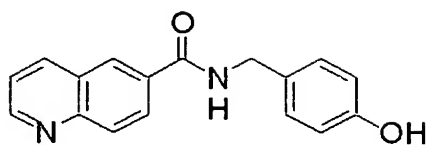
製造例 H-3



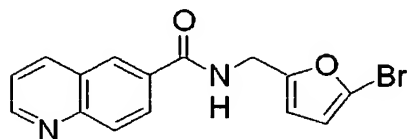
製造例 I-1



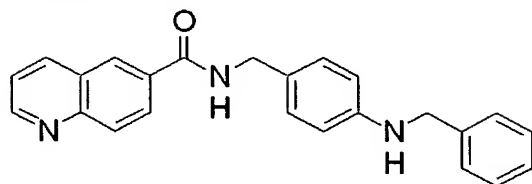
製造例 E + - 1



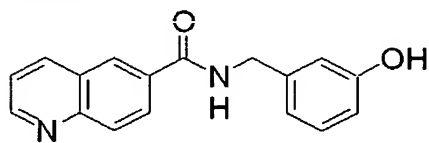
製造例 E + - 2



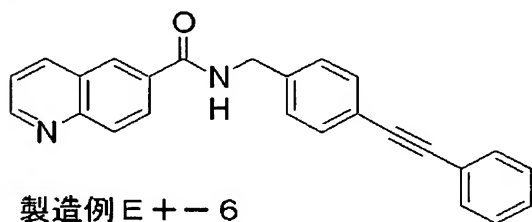
製造例 E + - 3



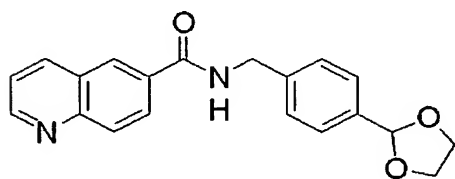
製造例 E + - 4



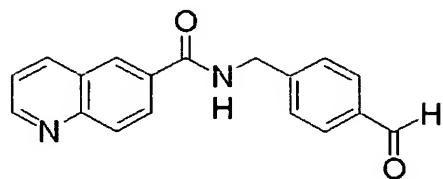
製造例 E + - 5



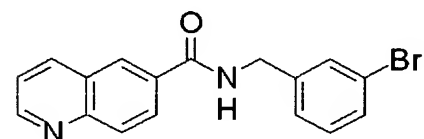
製造例 E + - 6



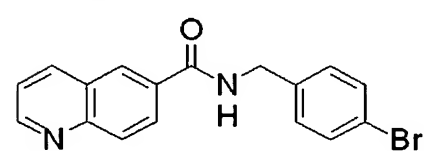
製造例 E + - 7



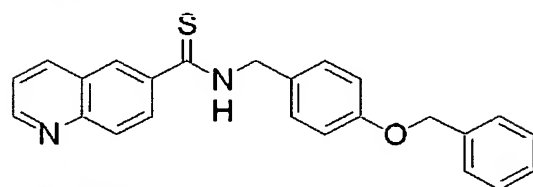
製造例 E + - 8



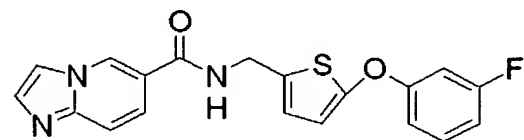
製造例 E + - 9



製造例 E + - 10

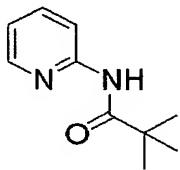


製造例 Q + - 1

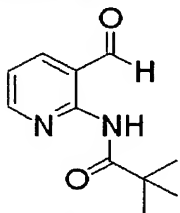


[0101] [表7]

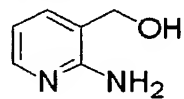
製造例 J - 1



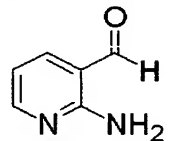
製造例 J - 2



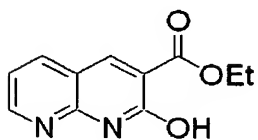
製造例 J - 3



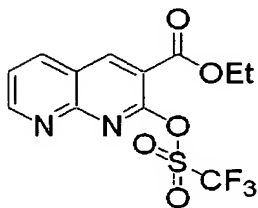
製造例 J - 4



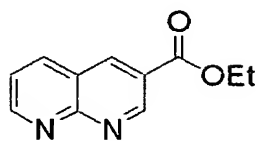
製造例 J - 5



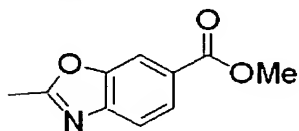
製造例 J - 6



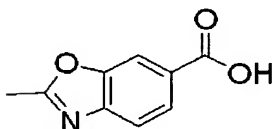
製造例 J - 7



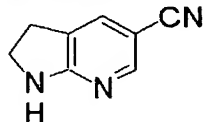
製造例 K - 1



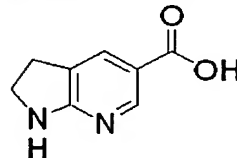
製造例 K - 2



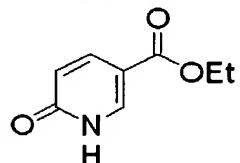
製造例 O - 1



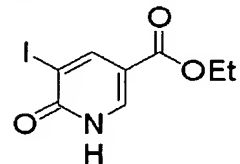
製造例 O - 2



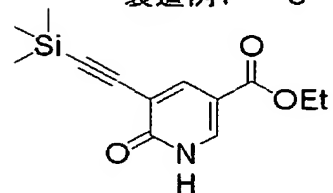
製造例 P - 1



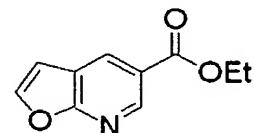
製造例 P - 2



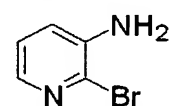
製造例 P - 3



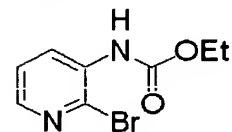
製造例 P - 4



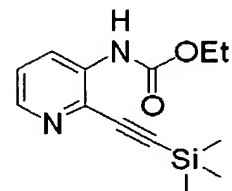
製造例 S - 1



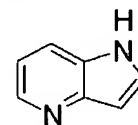
製造例 S - 2



製造例 S - 3

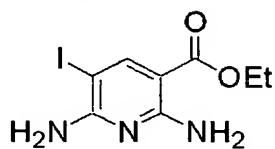


製造例 S - 4

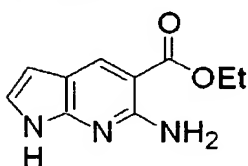




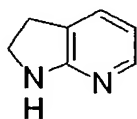
製造例 R - 1



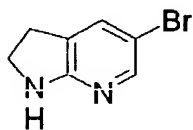
製造例 R - 2



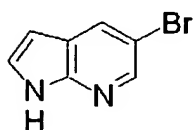
製造例 R - 3



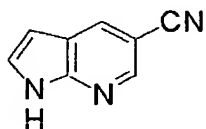
製造例 R - 4



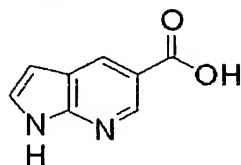
製造例 R - 5



製造例 R - 6



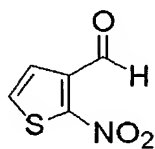
製造例 R - 7



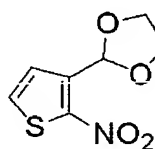
製造例 T - 1



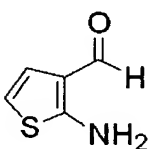
製造例 T - 2



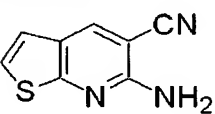
製造例 T - 3



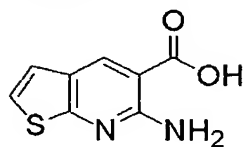
製造例 T - 4



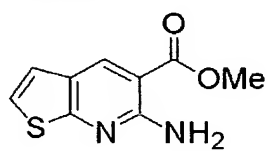
製造例 T - 5



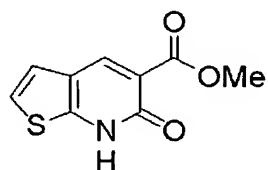
製造例 T - 6



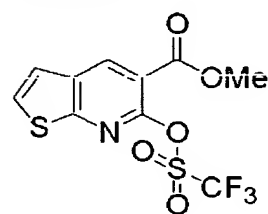
製造例 T - 7



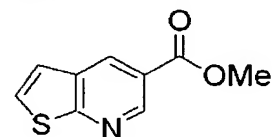
製造例 T - 8



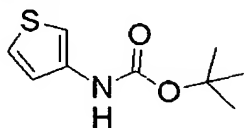
製造例 T - 9



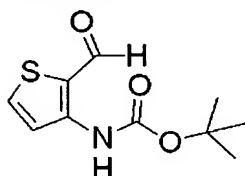
製造例 T - 10



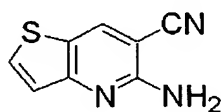
製造例 U-1



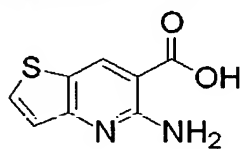
製造例 U-2



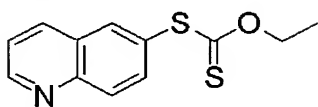
製造例 U-3



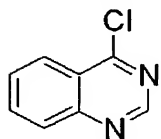
製造例 U-4



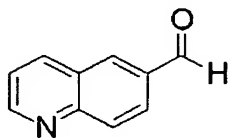
製造例 W-1



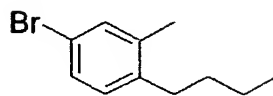
製造例 X-1



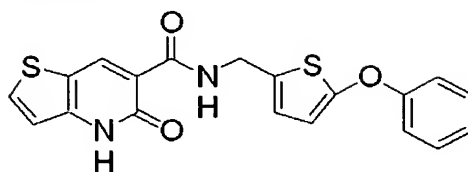
製造例 Z-1



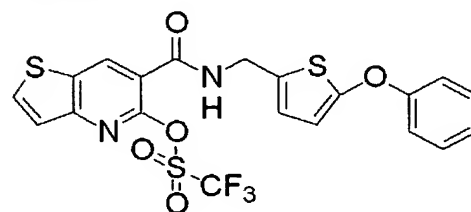
製造例 Z-2



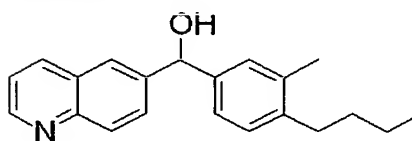
製造例 U+-1



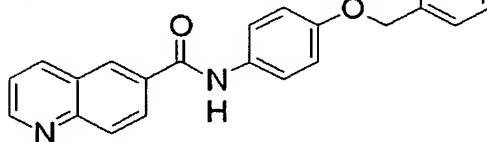
製造例 U+-2



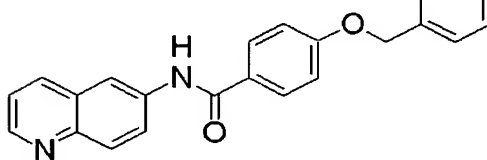
製造例 Z+-1



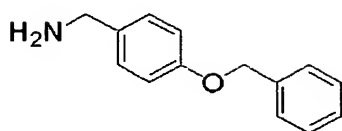
製造例 Z+-2



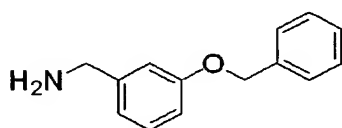
製造例 Z+-3



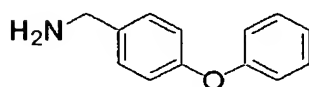
製造例 1



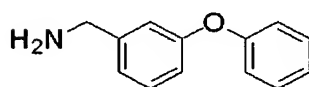
製造例 2



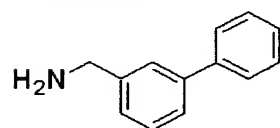
製造例 3



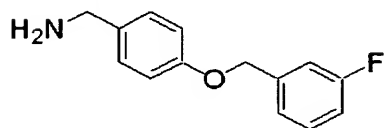
製造例 4



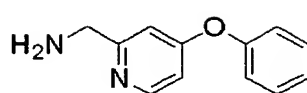
製造例 5



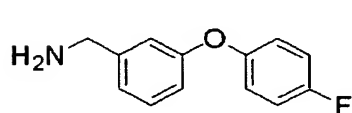
製造例 6



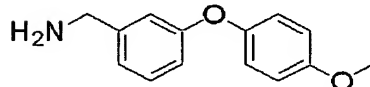
製造例 7



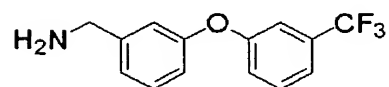
製造例 8



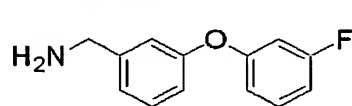
製造例 9



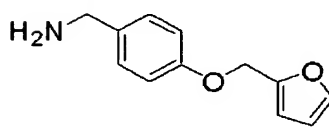
製造例 10



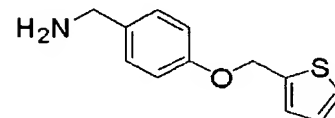
製造例 11



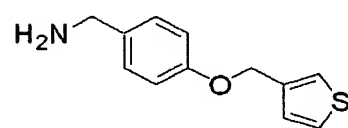
製造例 12



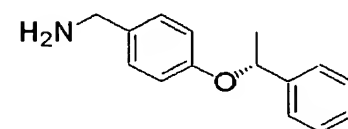
製造例 13



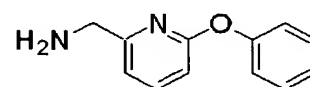
製造例 14



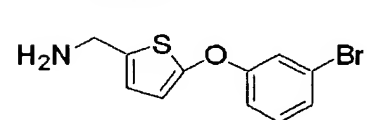
製造例 15



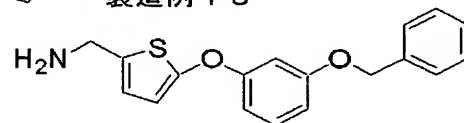
製造例 16



製造例 17

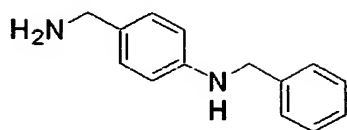


製造例 18

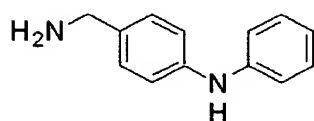


[0105] [表11]

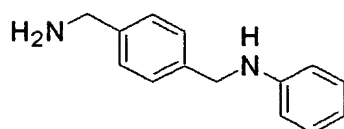
製造例 1 9



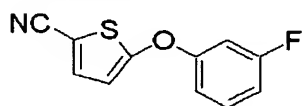
製造例 2 0



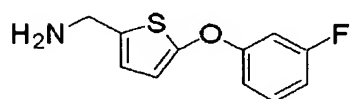
製造例 2 1



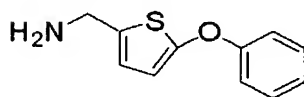
製造例 2 2



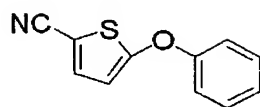
製造例 2 3



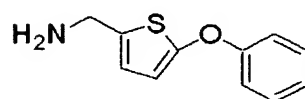
製造例 2 4



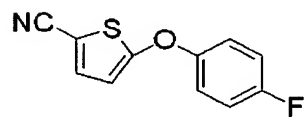
製造例 2 5



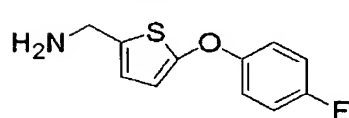
製造例 2 6



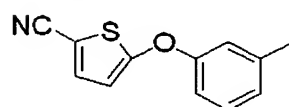
製造例 2 7



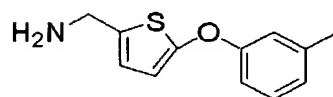
製造例 2 8



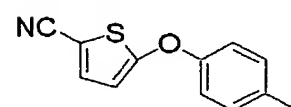
製造例 2 9



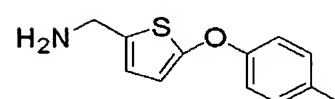
製造例 3 0



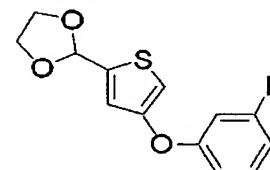
製造例 3 1



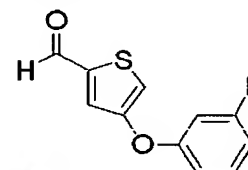
製造例 3 2



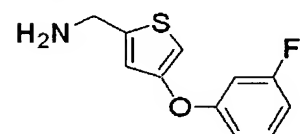
製造例 3 3



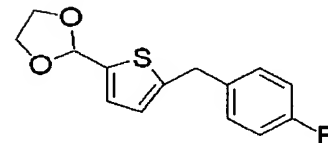
製造例 3 4



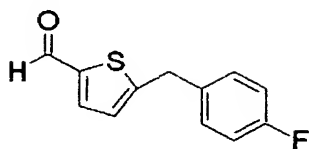
製造例 3 5



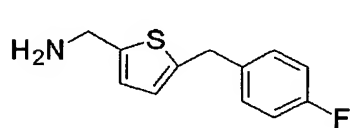
製造例 3 6



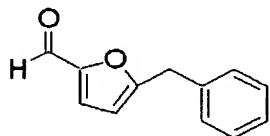
製造例 3 7



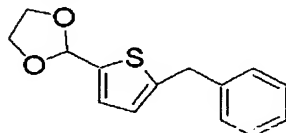
製造例 3 8



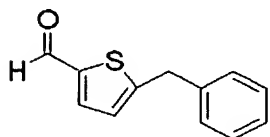
製造例 3 9



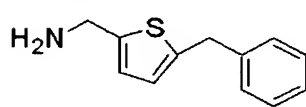
製造例 4 0



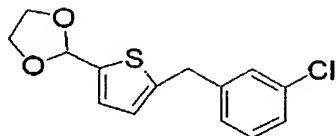
製造例 4 1



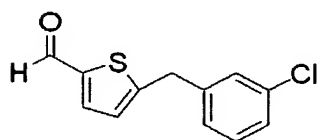
製造例 4 2



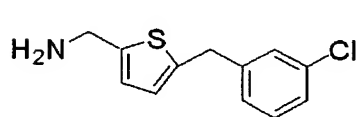
製造例 4 3



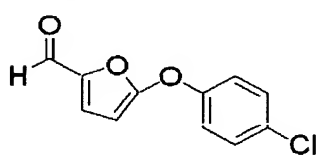
製造例 4 4



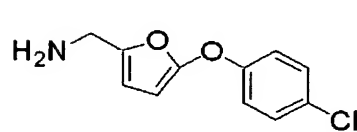
製造例 4 5



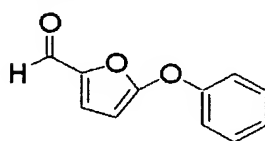
製造例 4 6



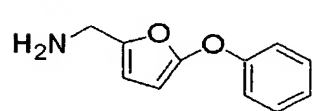
製造例 4 7



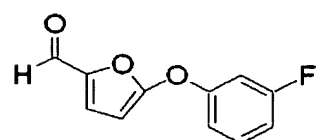
製造例 4 8



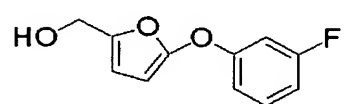
製造例 4 9



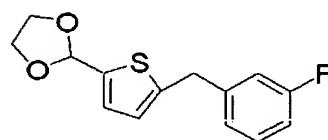
製造例 5 0



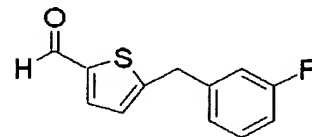
製造例 5 1



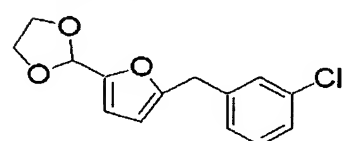
製造例 5 2



製造例 5 3

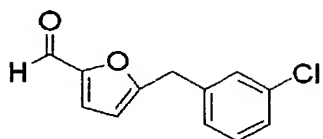


製造例 5 4

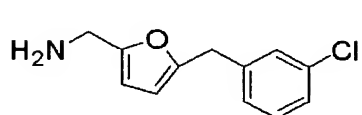


[0107] [表13]

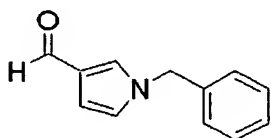
製造例 5 5



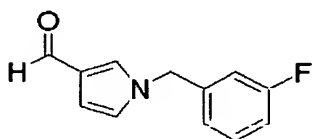
製造例 5 6



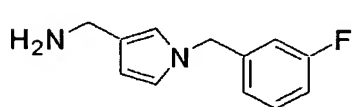
製造例 5 7



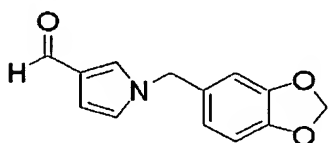
製造例 5 8



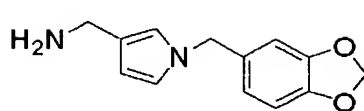
製造例 5 9



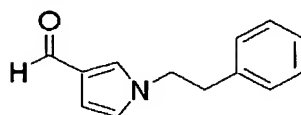
製造例 6 0



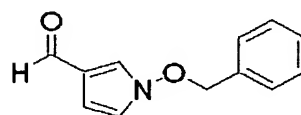
製造例 6 1



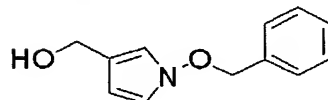
製造例 6 2



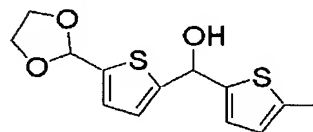
製造例 6 3



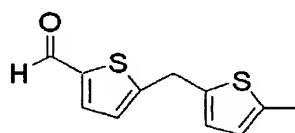
製造例 6 4



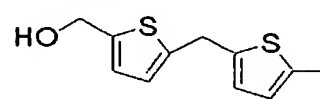
製造例 6 5



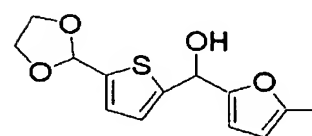
製造例 6 6



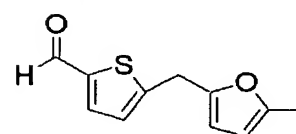
製造例 6 7



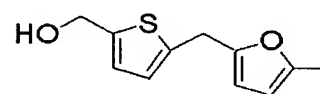
製造例 6 8



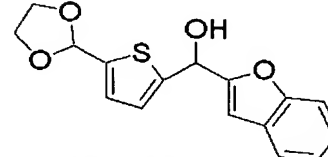
製造例 6 9



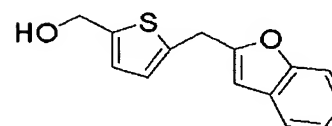
製造例 7 0



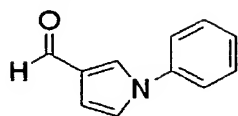
製造例 7 1



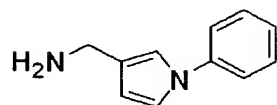
製造例 7 2



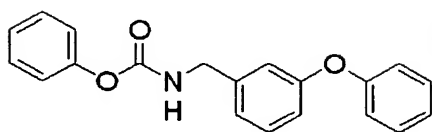
製造例 7 3



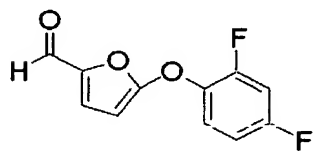
製造例 7 4



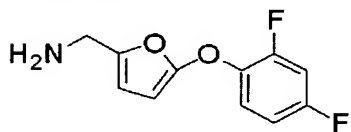
製造例 7 5



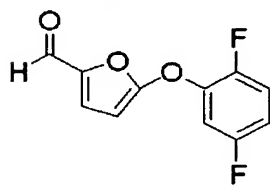
製造例 7 6



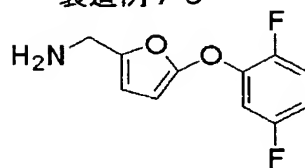
製造例 7 7



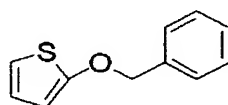
製造例 7 8



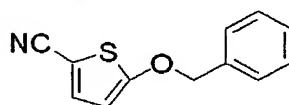
製造例 7 9



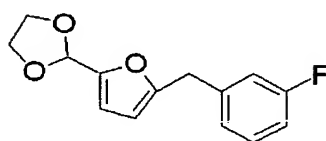
製造例 8 0



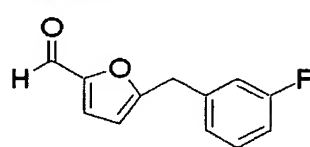
製造例 8 1



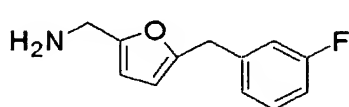
製造例 8 2



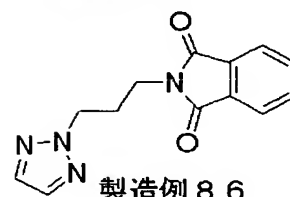
製造例 8 3



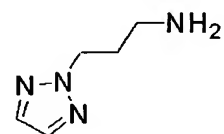
製造例 8 4



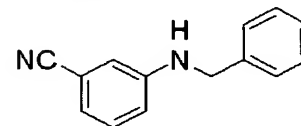
製造例 8 5



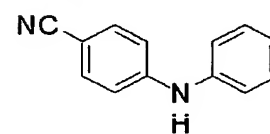
製造例 8 6



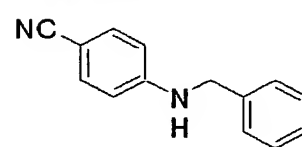
製造例 8 7



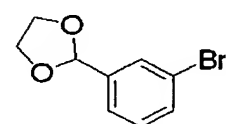
製造例 8 8



製造例 8 9

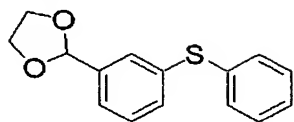


製造例 9 0

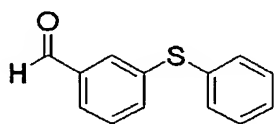


[0109] [表15]

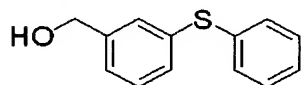
製造例 9 1



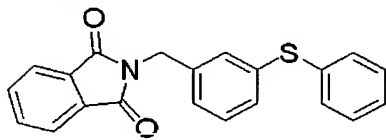
製造例 9 2



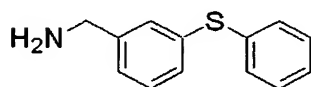
製造例 9 3



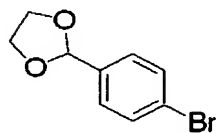
製造例 9 4



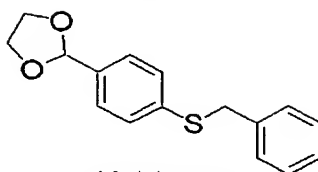
製造例 9 5



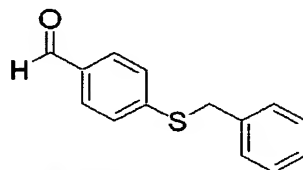
製造例 9 6



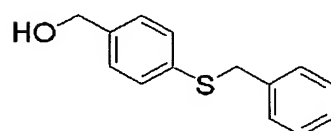
製造例 9 7



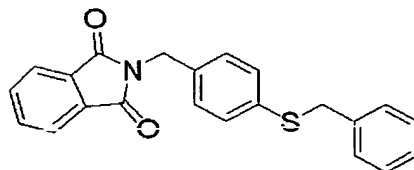
製造例 9 8



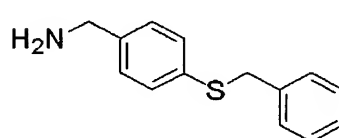
製造例 9 9



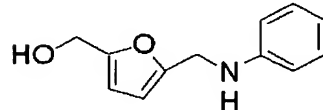
製造例 100



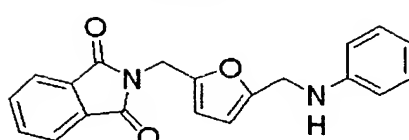
製造例 101



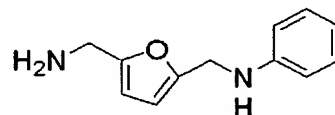
製造例 102



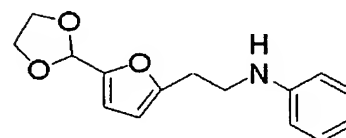
製造例 103



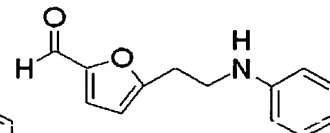
製造例 104



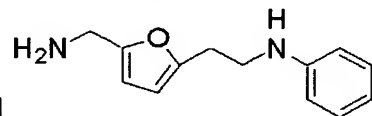
製造例 105



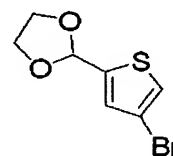
製造例 106



製造例 107



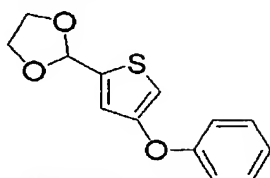
製造例 108



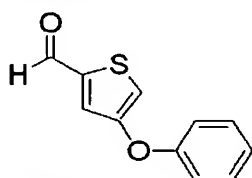
[0110] [表16]



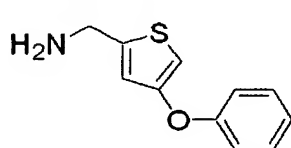
製造例 1 0 9



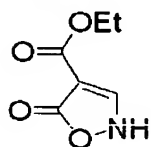
製造例 1 1 0



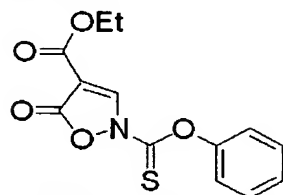
製造例 1 1 1



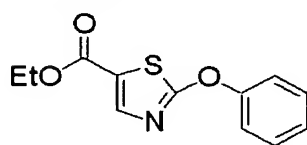
製造例 1 1 2



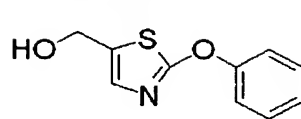
製造例 1 1 3



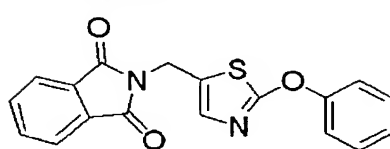
製造例 1 1 4



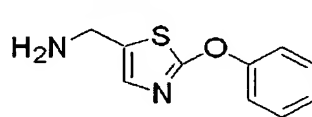
製造例 1 1 5



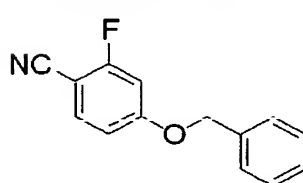
製造例 1 1 6



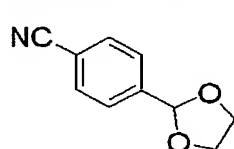
製造例 1 1 7



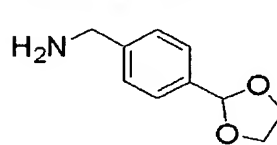
製造例 1 1 8



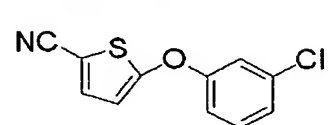
製造例 1 1 9



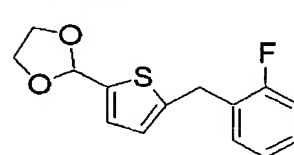
製造例 1 2 0



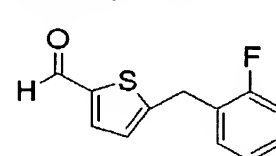
製造例 1 2 1



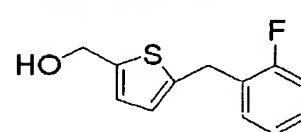
製造例 1 2 2



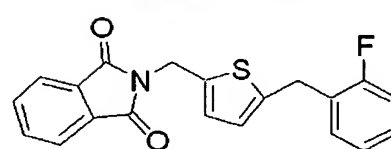
製造例 1 2 3



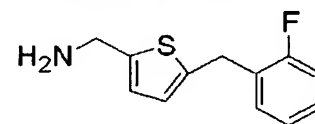
製造例 1 2 4



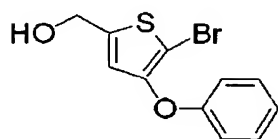
製造例 1 2 5



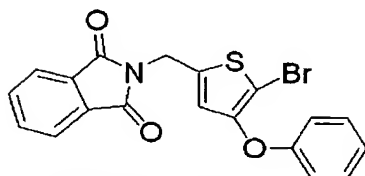
製造例 1 2 6



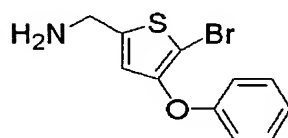
製造例 1 2 7



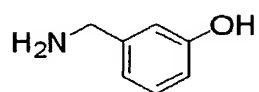
製造例 1 2 8



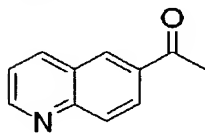
製造例 1 2 9



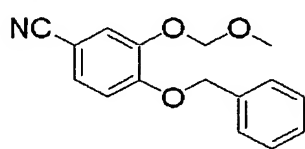
製造例 1 3 0



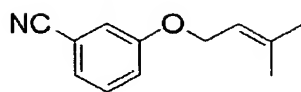
製造例 1 3 1



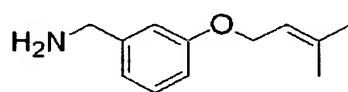
製造例 1 3 2



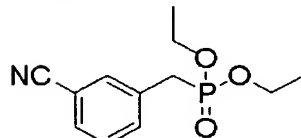
製造例 1 3 3



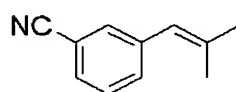
製造例 1 3 4



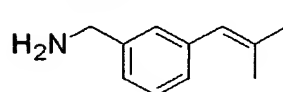
製造例 1 3 5



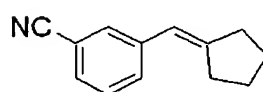
製造例 1 3 6



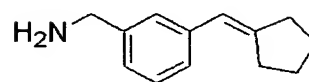
製造例 1 3 7



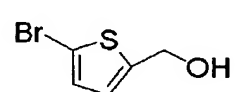
製造例 1 3 8



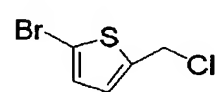
製造例 1 3 9



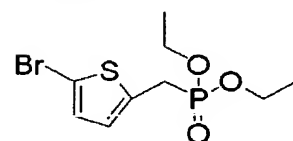
製造例 1 4 0



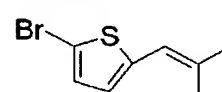
製造例 1 4 1



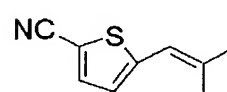
製造例 1 4 2



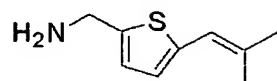
製造例 1 4 3



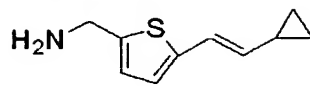
製造例 1 4 4



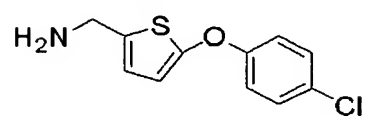
製造例 1 4 5



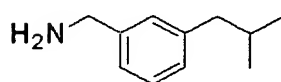
製造例 1 5 1



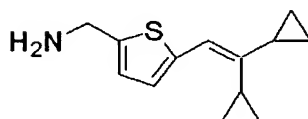
製造例 1 5 7



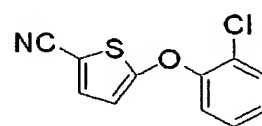
製造例 1 4 6



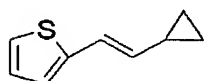
製造例 1 5 2



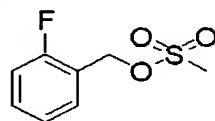
製造例 1 5 8



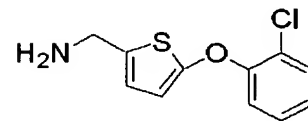
製造例 1 4 7



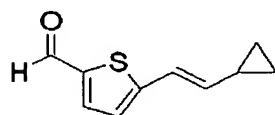
製造例 1 5 3



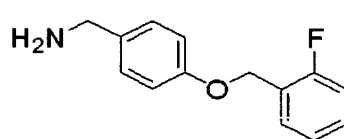
製造例 1 5 9



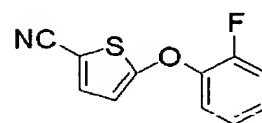
製造例 1 4 8



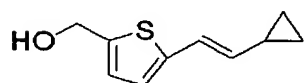
製造例 1 5 4



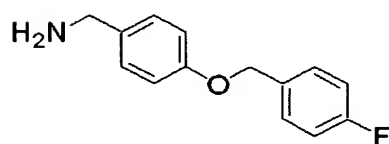
製造例 1 6 0



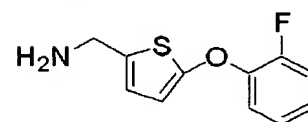
製造例 1 4 9



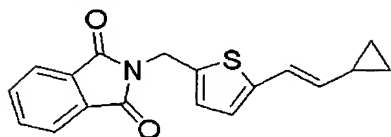
製造例 1 5 5



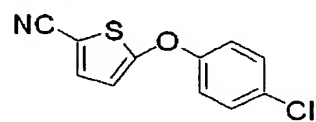
製造例 1 6 1



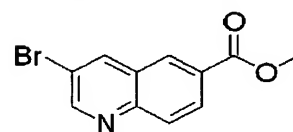
製造例 1 5 0



製造例 1 5 6

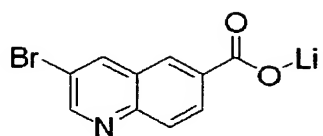


製造例 1 6 2

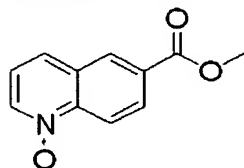


[0113] [表19]

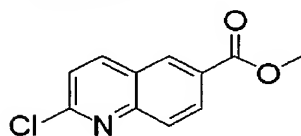
製造例 163



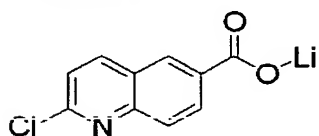
製造例 164



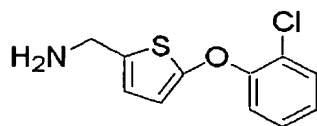
製造例 165



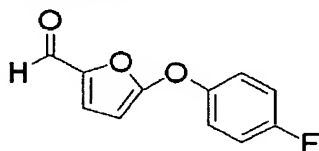
製造例 166



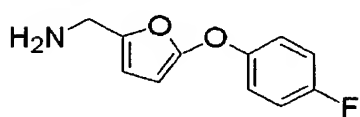
製造例 167



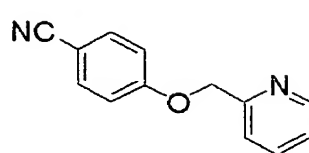
製造例 168



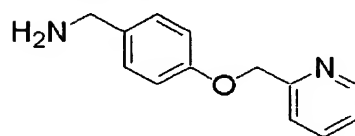
製造例 169



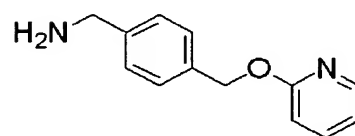
製造例 170



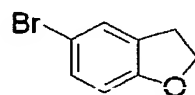
製造例 171



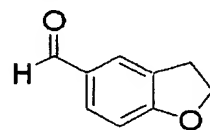
製造例 172



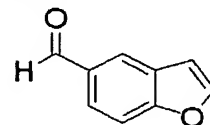
製造例 173



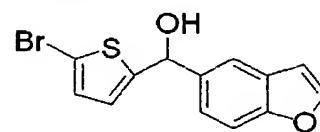
製造例 174



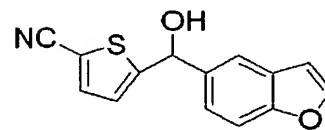
製造例 175



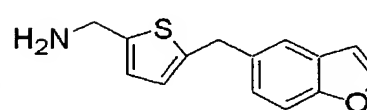
製造例 176



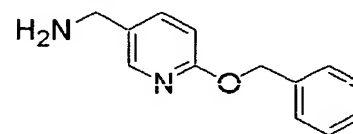
製造例 177



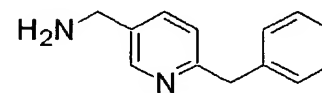
製造例 178



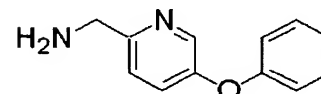
製造例 179



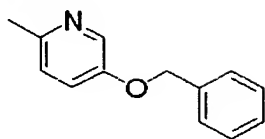
製造例 180



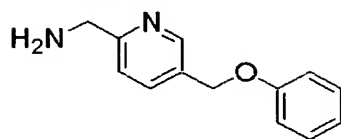
製造例 181



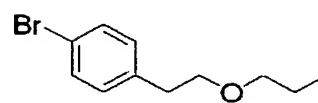
製造例 182



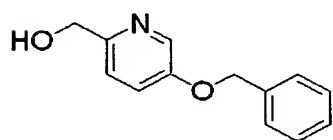
製造例 189



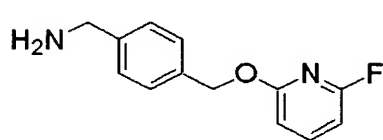
製造例 195



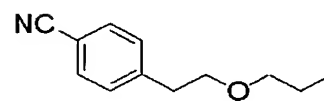
製造例 183



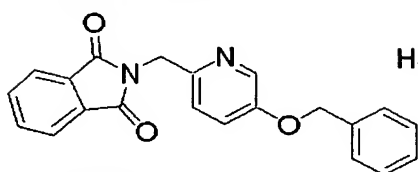
製造例 190



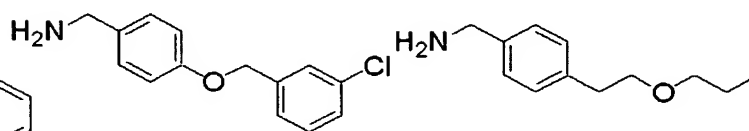
製造例 196



製造例 184

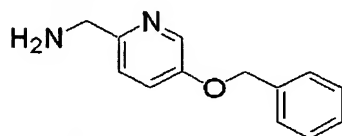


製造例 191

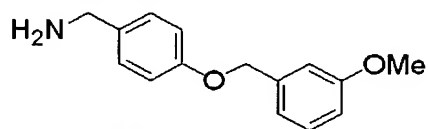


製造例 197

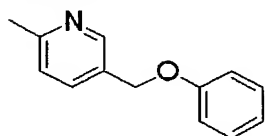
製造例 185



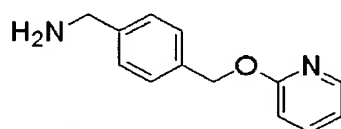
製造例 192



製造例 186



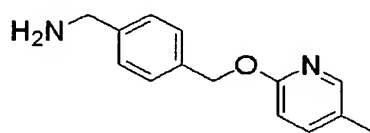
製造例 193



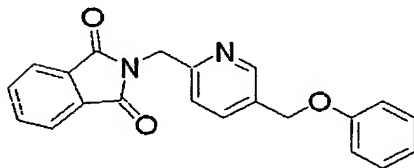
製造例 187



製造例 194

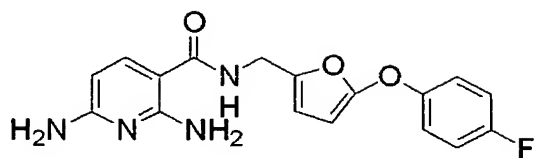


製造例 188

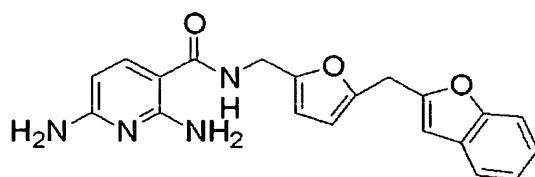


[0115] [表21]

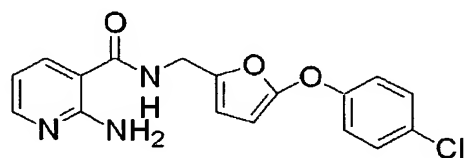
实施例 A - 1



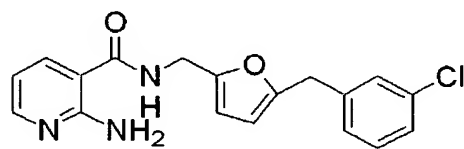
实施例 A - 2



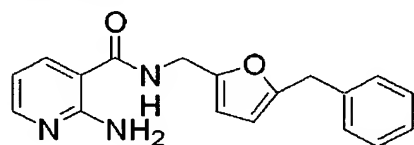
实施例 A - 3



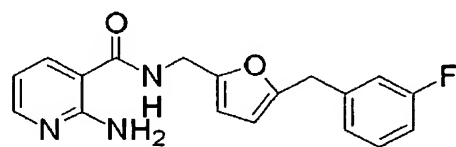
实施例 A - 4



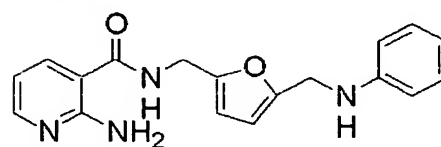
实施例 A - 5



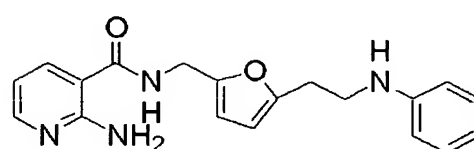
实施例 A - 6



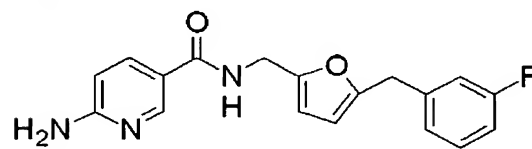
实施例 A - 7



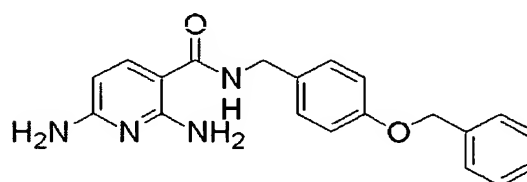
实施例 A - 8



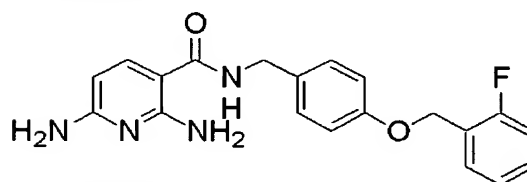
实施例 A - 9



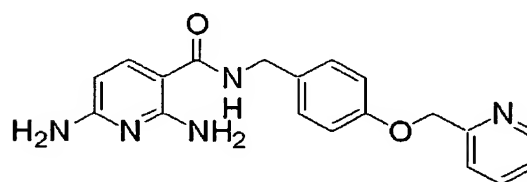
实施例 A - 10



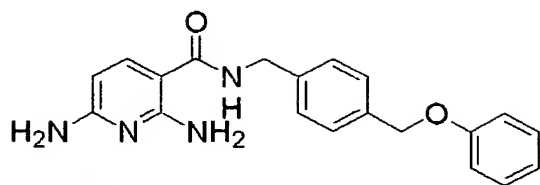
实施例 A - 11



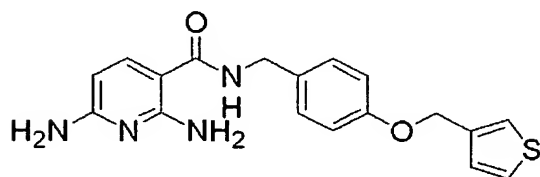
实施例 A - 12



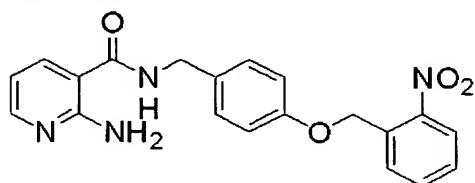
实施例 A-13



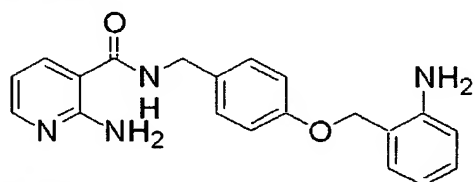
实施例 A-14



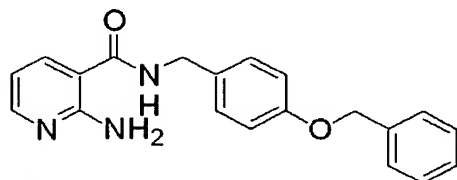
实施例 A-15



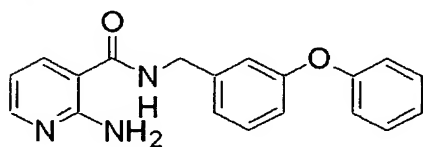
实施例 A-16



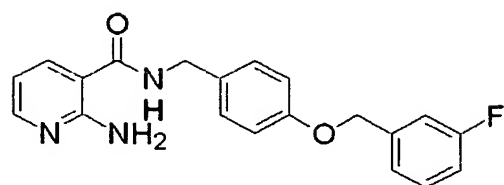
实施例 A-17



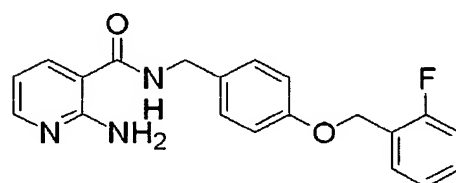
实施例 A-18



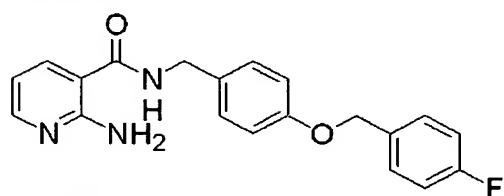
实施例 A-19



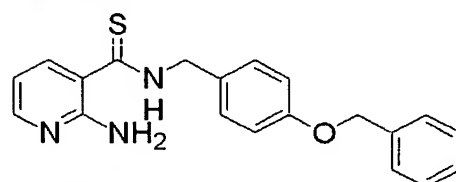
实施例 A-20



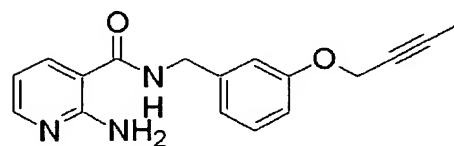
实施例 A-21



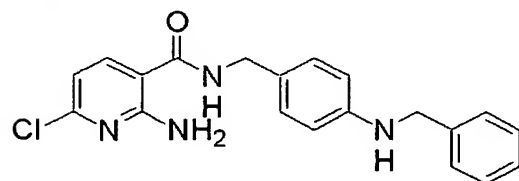
实施例 A-22



实施例 A-23

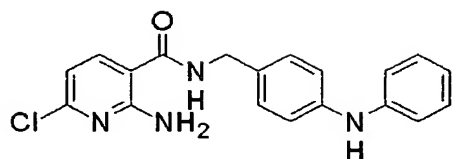


实施例 A-24

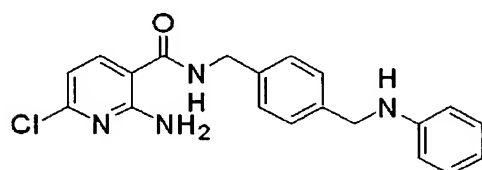


[0117] [表23]

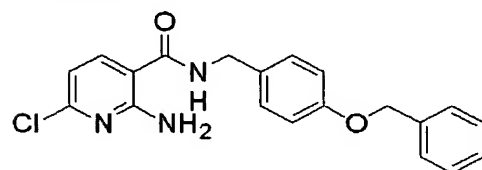
实施例 A-25



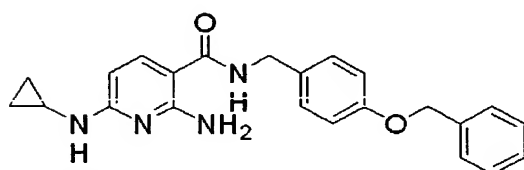
实施例 A-26



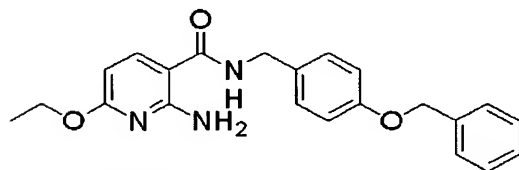
实施例 A-27



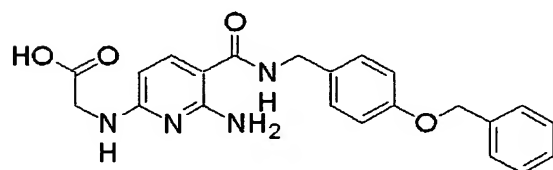
实施例 A-28



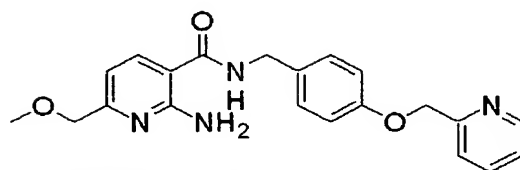
实施例 A-29



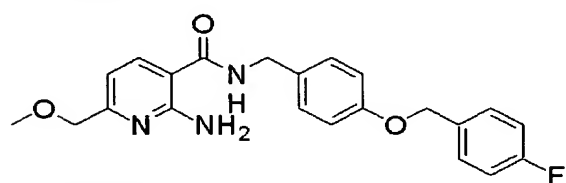
实施例 A-30



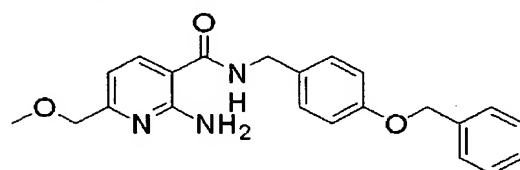
实施例 A-31



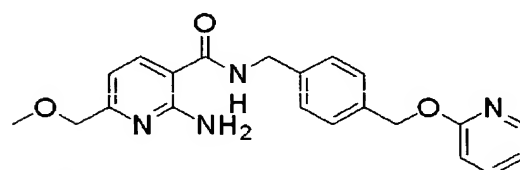
实施例 A-32



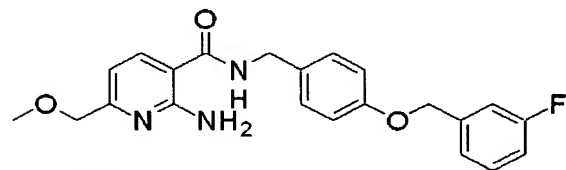
实施例 A-33



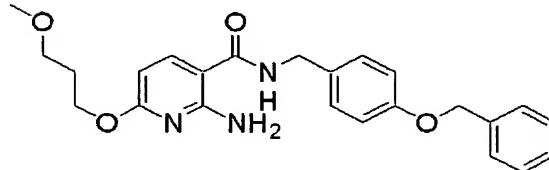
实施例 A-34



实施例 A-35



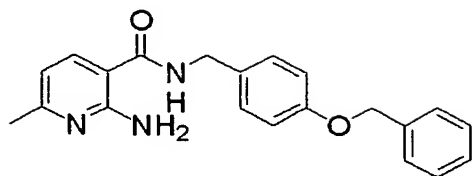
实施例 A-36



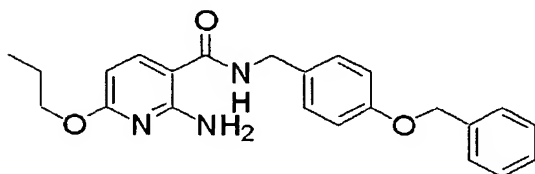
[0118] [表24]



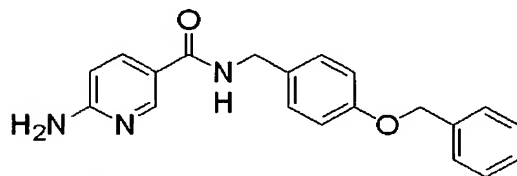
实施例 A-37



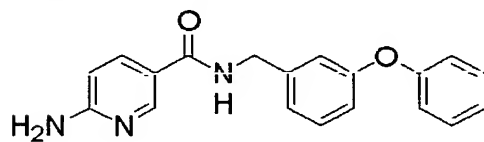
实施例 A-38



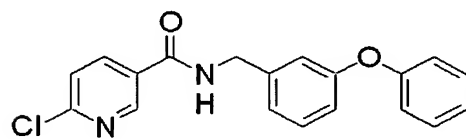
实施例 A-39



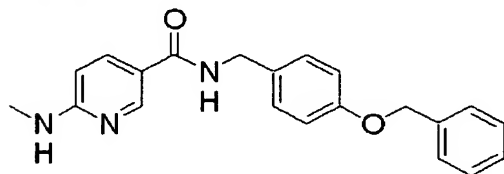
实施例 A-40



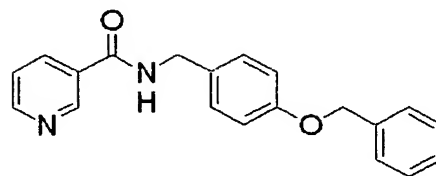
实施例 A-41



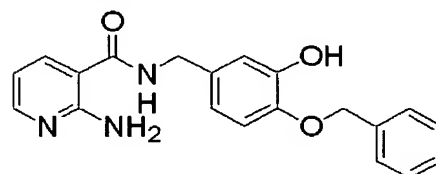
实施例 A-42



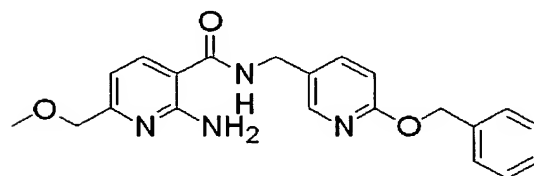
实施例 A-43



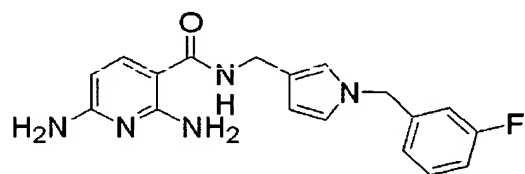
实施例 A-44



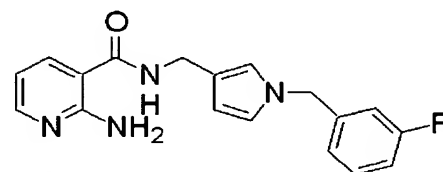
实施例 A-45



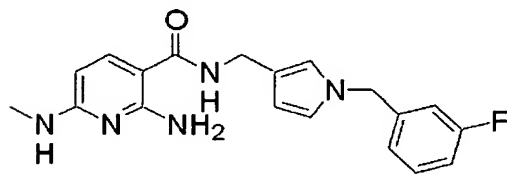
实施例 A-46



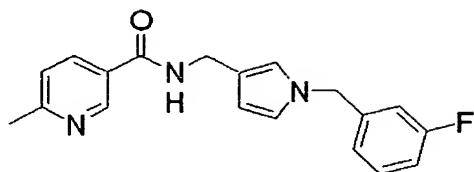
实施例 A-47



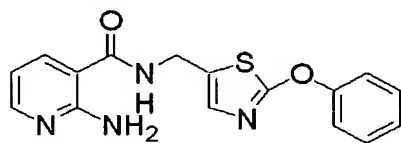
实施例 A-48



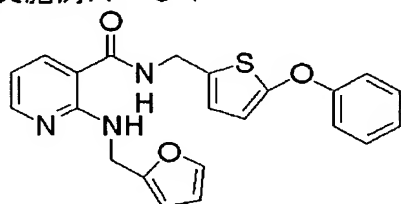
实施例 A-49



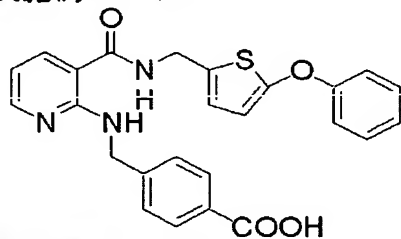
实施例 A-50



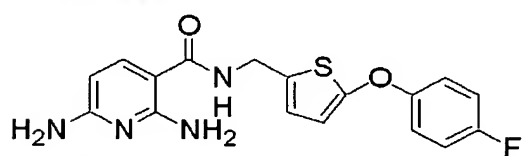
实施例 A-51



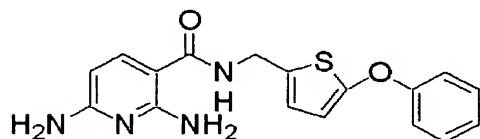
实施例 A-52



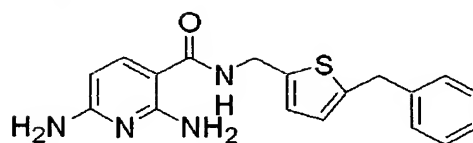
实施例 A-53



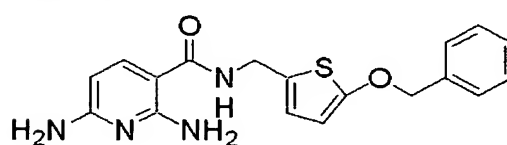
实施例 A-54



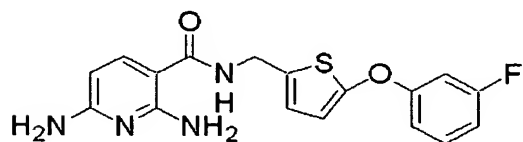
实施例 A-55



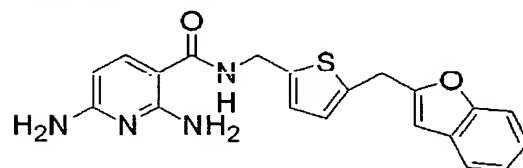
实施例 A-56



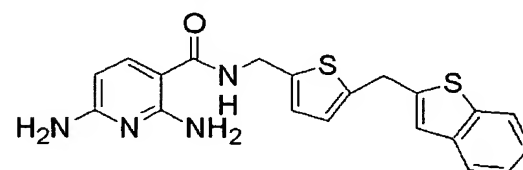
实施例 A-57



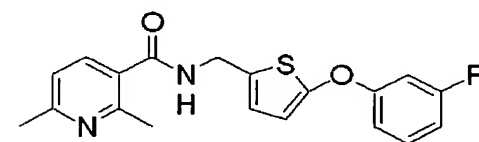
实施例 A-58



实施例 A-59

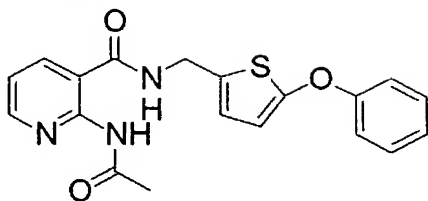


实施例 A-60

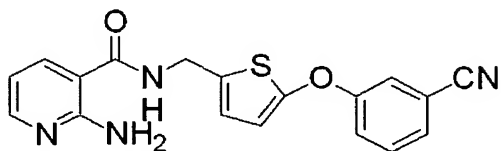


[0120] [表26]

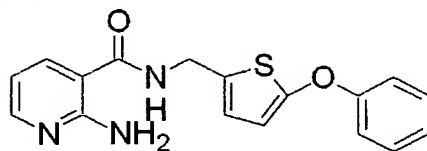
实施例 A-61



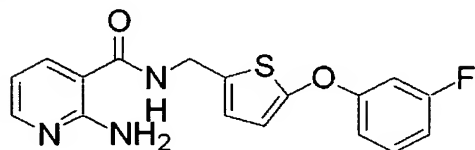
实施例 A-62



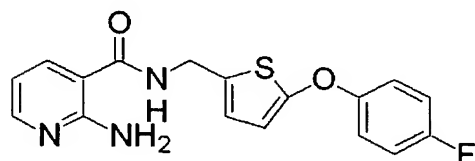
实施例 A-67



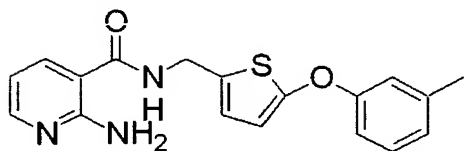
实施例 A-68



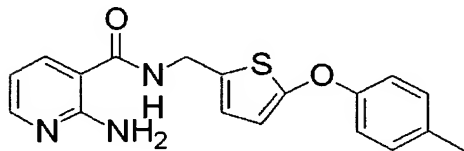
实施例 A-69



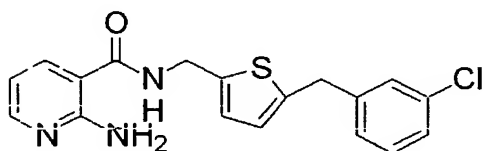
实施例 A-64



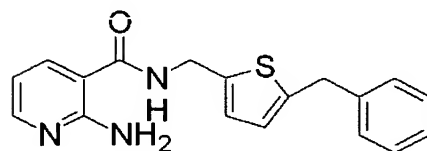
实施例 A-65



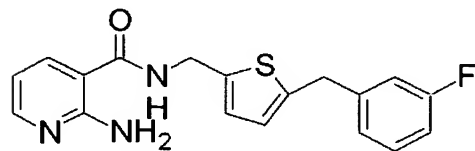
实施例 A-66



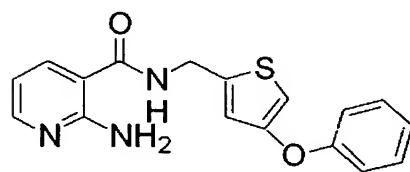
实施例 A-70



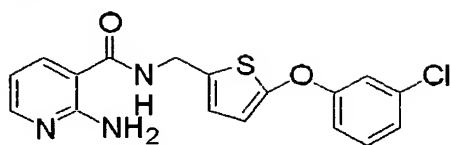
实施例 A-71



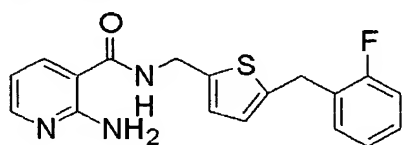
实施例 A-72



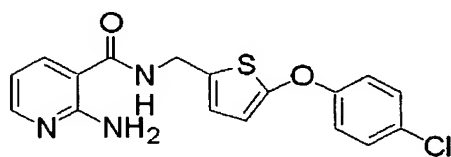
实施例 A-73



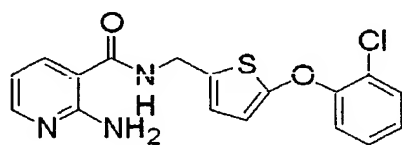
实施例 A-74



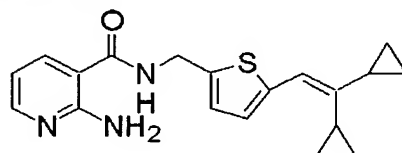
实施例 A-75



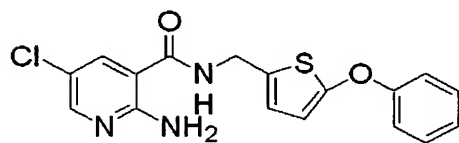
实施例 A-76



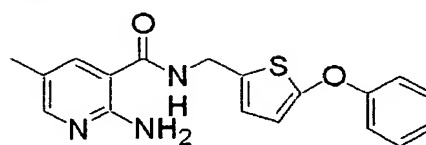
实施例 A-77



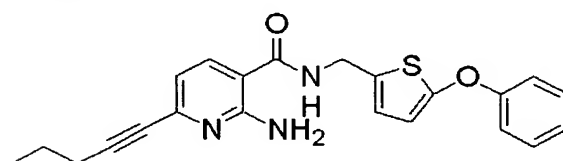
实施例 A-78



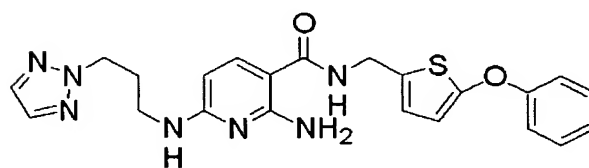
实施例 A-79



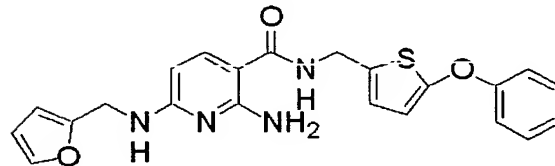
实施例 A-80



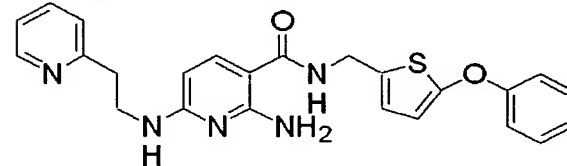
实施例 A-81



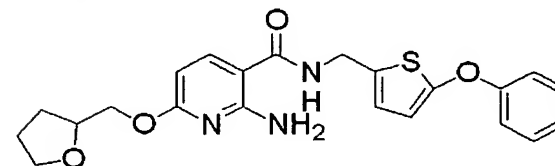
实施例 A-82



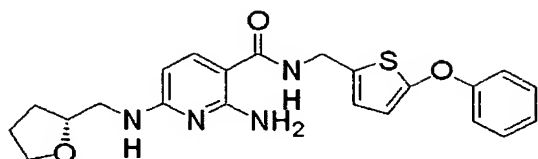
实施例 A-83



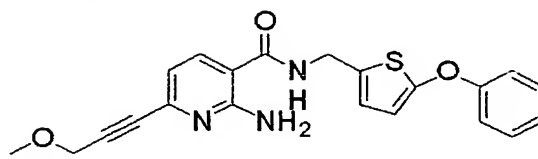
实施例 A-84



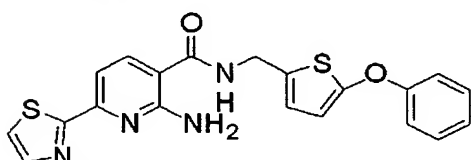
实施例 A-85



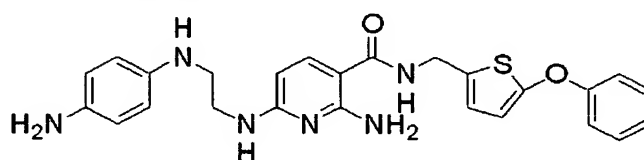
实施例 A-91



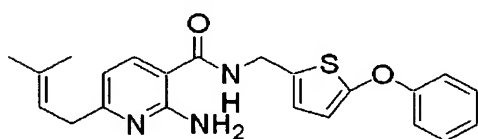
实施例 A-86



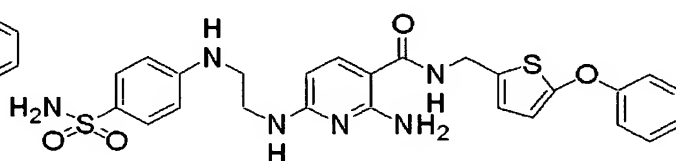
实施例 A-92



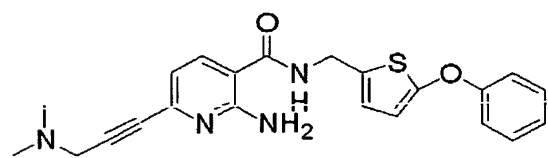
实施例 A-87



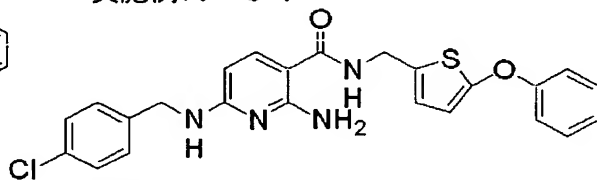
实施例 A-93



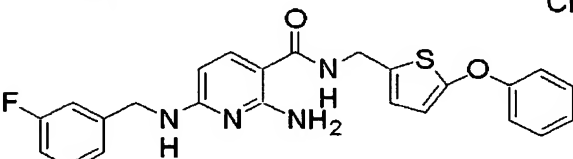
实施例 A-88



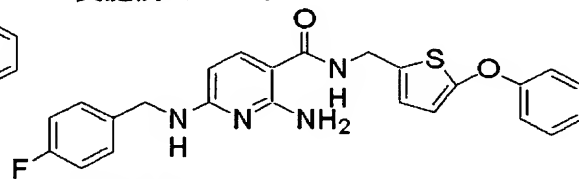
实施例 A-94



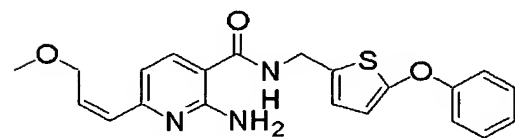
实施例 A-89



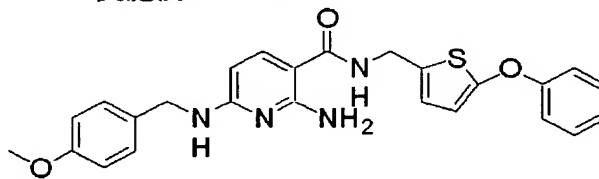
实施例 A-95



实施例 A-90

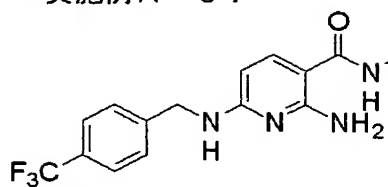


实施例 A-96

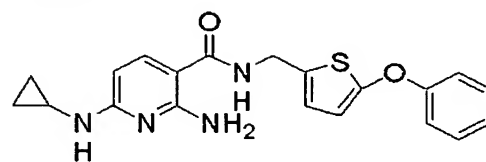


[0123] [表29]

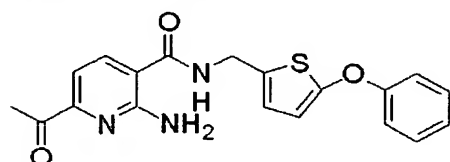
实施例 A-97



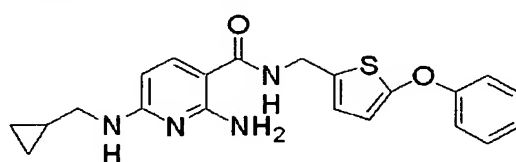
实施例 A-103



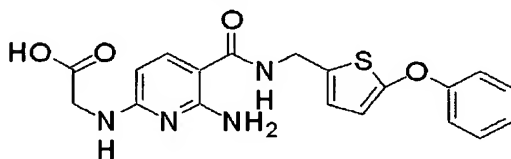
实施例 A-98



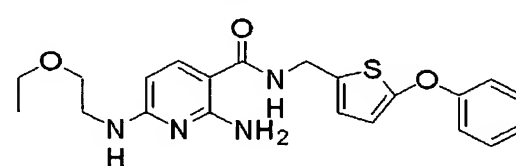
实施例 A-104



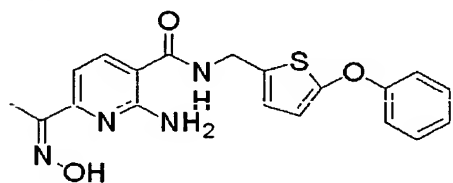
实施例 A-99



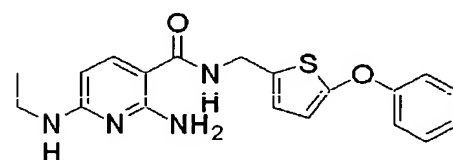
实施例 A-105



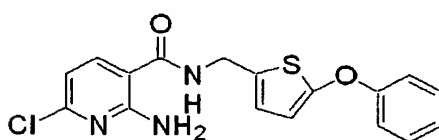
实施例 A-100



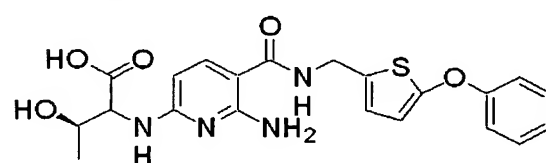
实施例 A-106



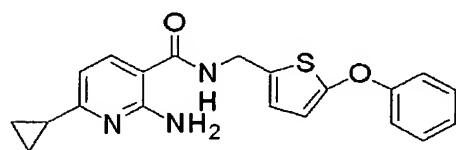
实施例 A-101



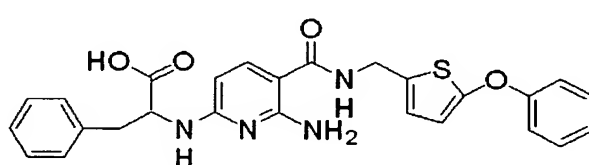
实施例 A-107



实施例 A-102

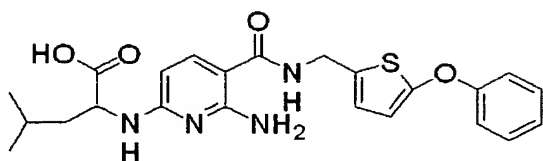


实施例 A-108

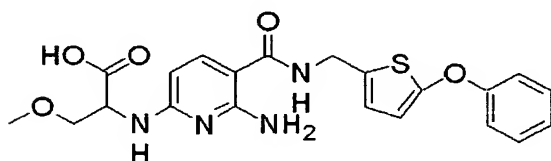


[0124] [表30]

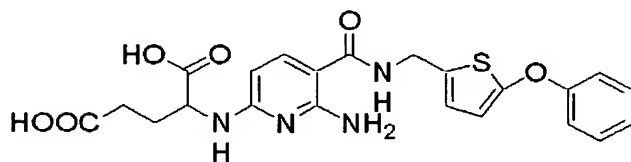
实施例 A-109



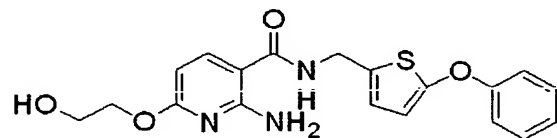
实施例 A-110



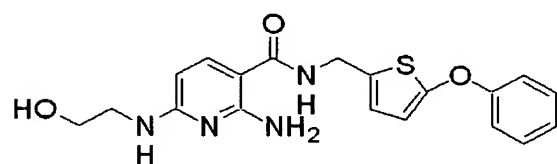
实施例 A-111



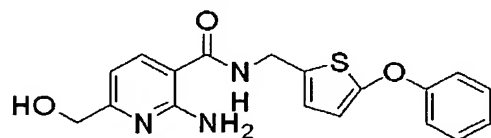
实施例 A-112



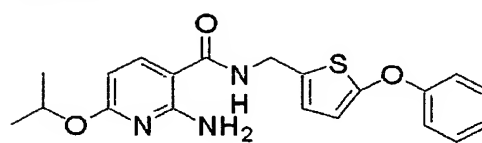
实施例 A-113



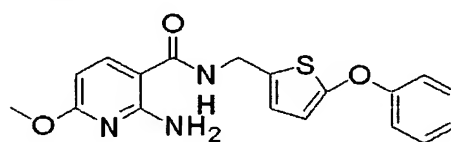
实施例 A-114



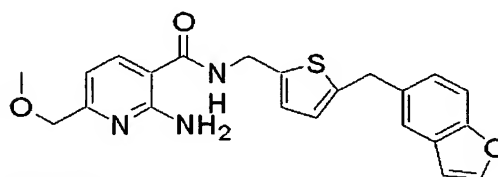
实施例 A-115



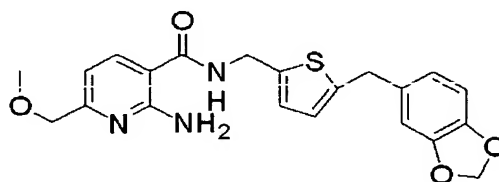
实施例 A-116



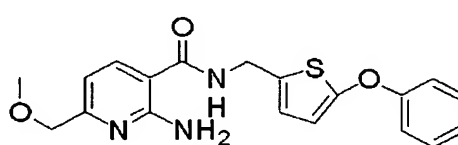
实施例 A-117



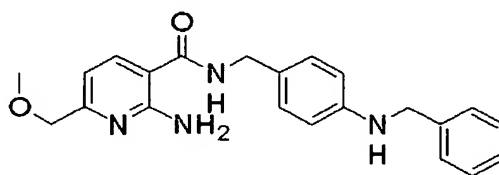
实施例 A-118



实施例 A-119

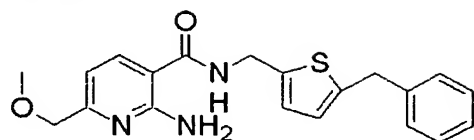


实施例 A-120

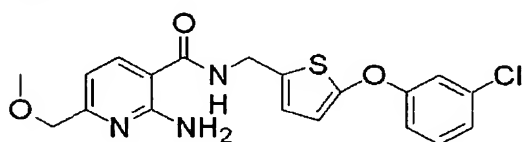


[0125] [表31]

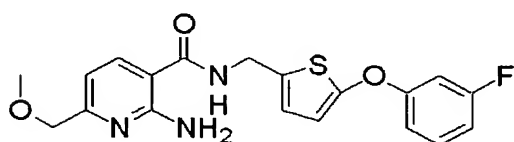
实施例 A-121



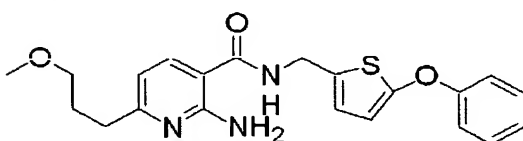
实施例 A-122



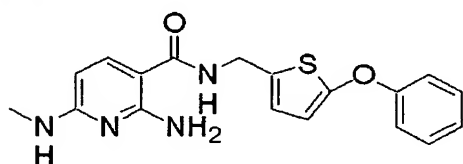
实施例 A-123



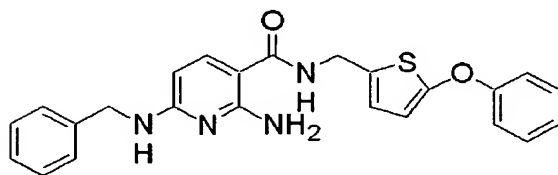
实施例 A-124



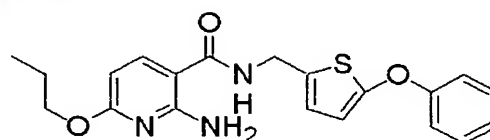
实施例 A-125



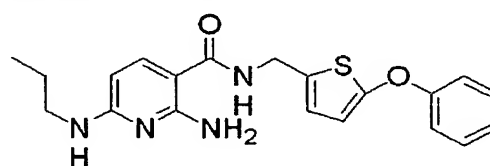
实施例 A-126



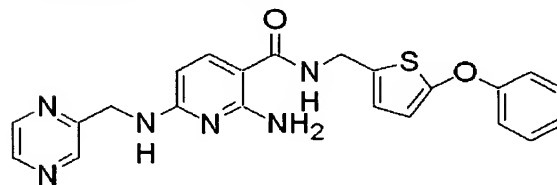
实施例 A-127



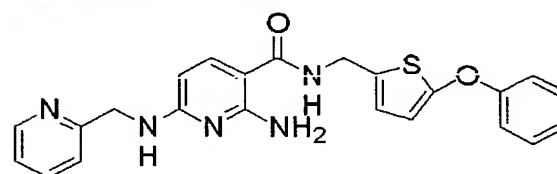
实施例 A-128



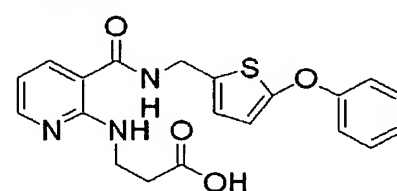
实施例 A-129



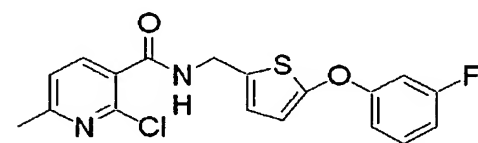
实施例 A-130



实施例 A-131



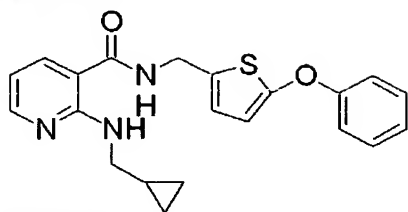
实施例 A-132



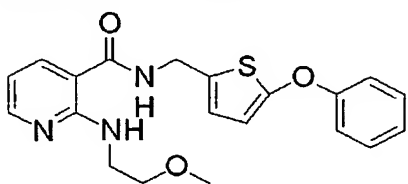
[0126] [表32]



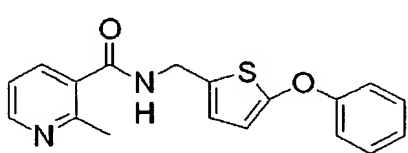
实施例 A-133



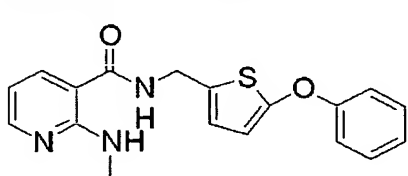
实施例 A-134



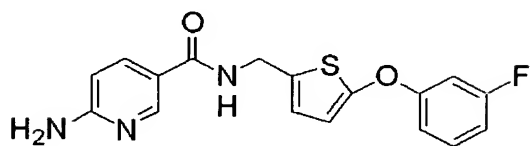
实施例 A-135



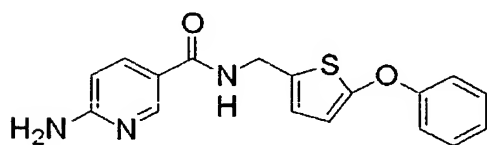
实施例 A-136



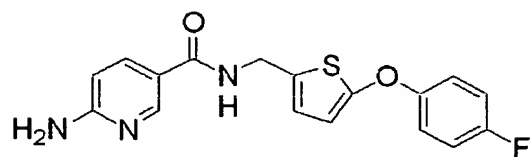
实施例 A-137



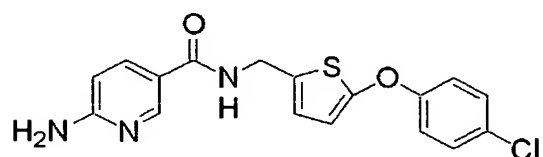
实施例 A-138



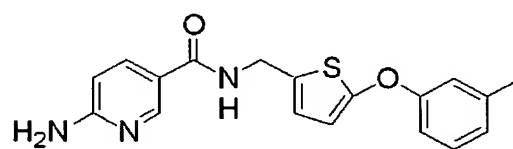
实施例 A-139



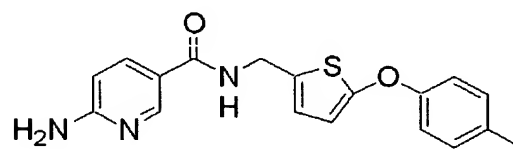
实施例 A-140



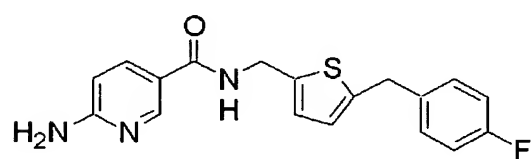
实施例 A-141



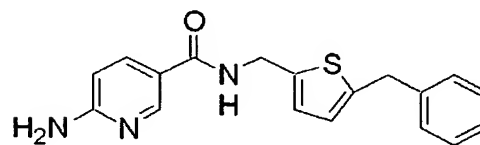
实施例 A-142



实施例 A-143

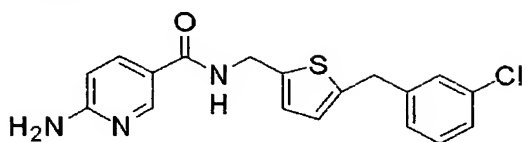


实施例 A-144

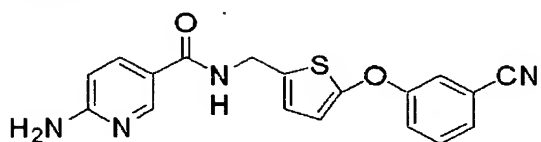


[0127] [表33]

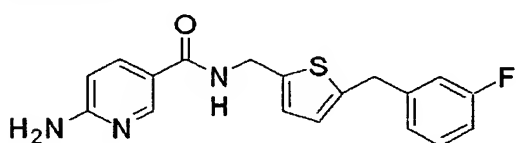
实施例 A-145



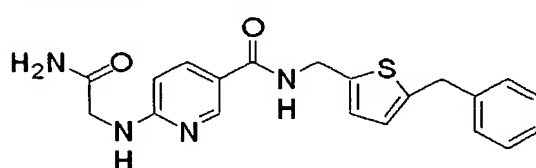
实施例 A-151



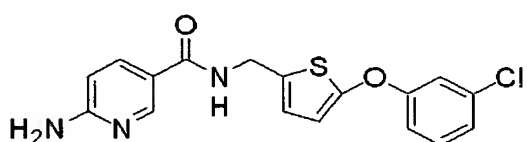
实施例 A-146



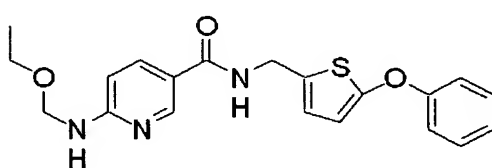
实施例 A-152



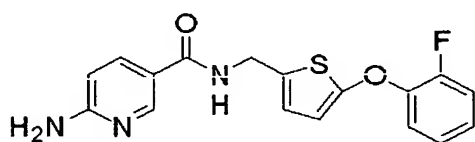
实施例 A-147



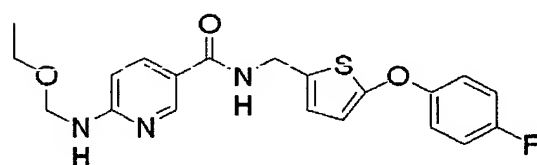
实施例 A-153



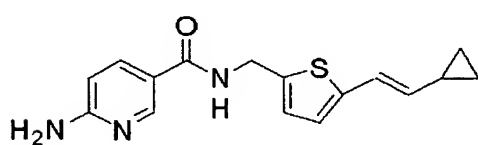
实施例 A-148



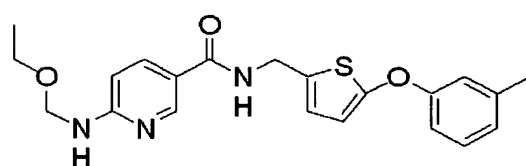
实施例 A-154



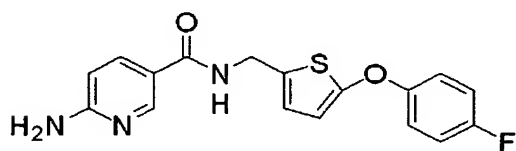
实施例 A-149



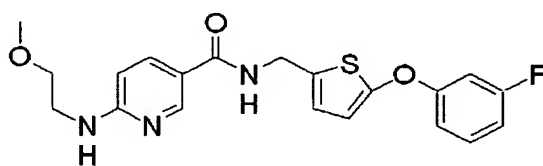
实施例 A-155



实施例 A-150

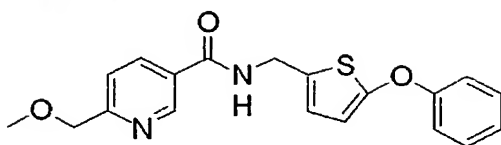


实施例 A-156

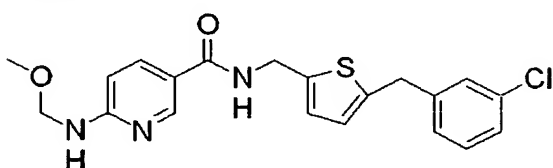


[0128] [表34]

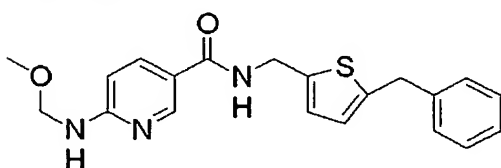
实施例 A-157



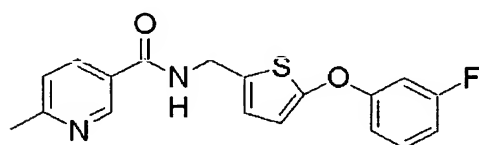
实施例 A-158



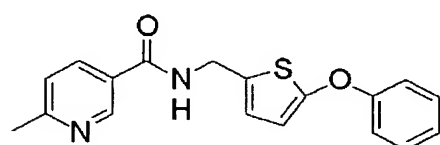
实施例 A-159



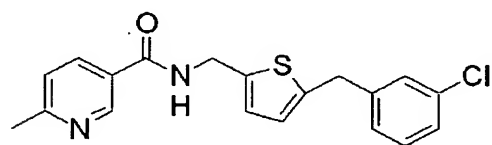
实施例 A-160



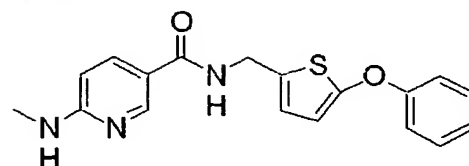
实施例 A-161



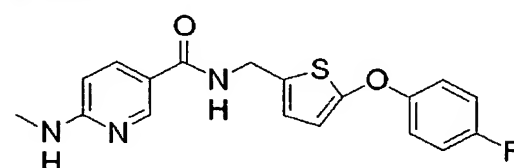
实施例 A-162



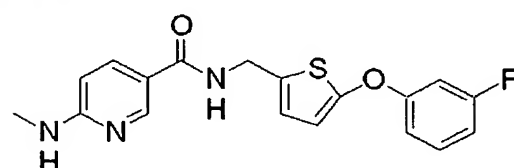
实施例 A-163



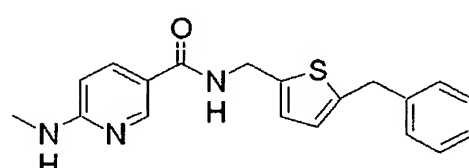
实施例 A-164



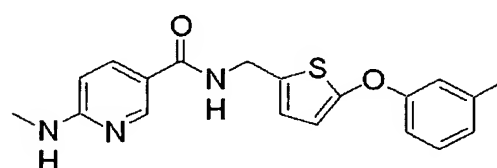
实施例 A-165



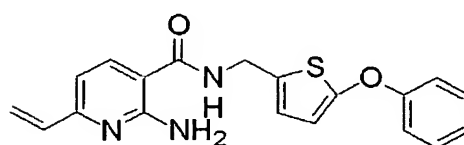
实施例 A-166



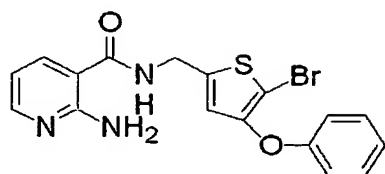
实施例 A-167



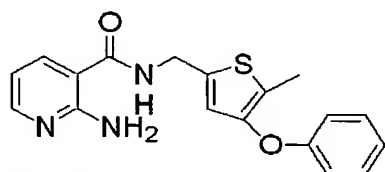
实施例 A-168



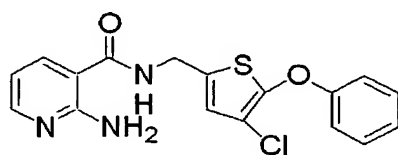
实施例 A-169



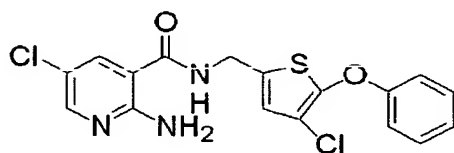
实施例 A-170



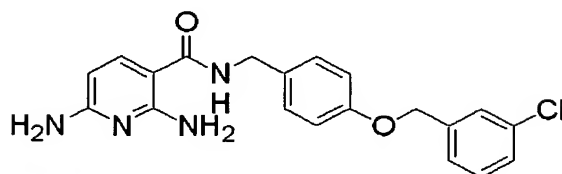
实施例 A-171



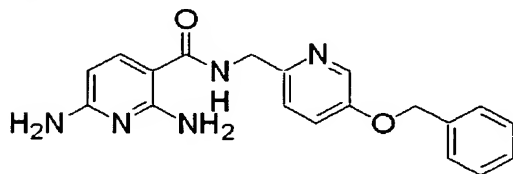
实施例 A-172



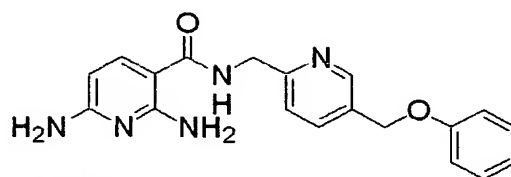
实施例 A-173



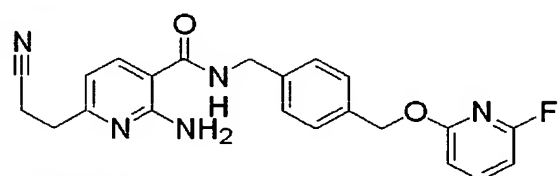
实施例 A-174



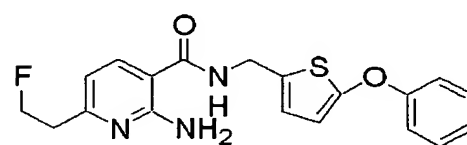
实施例 A-175



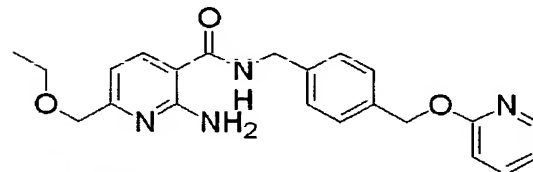
实施例 A-176



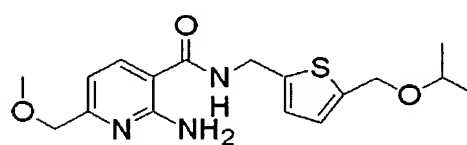
实施例 A-177



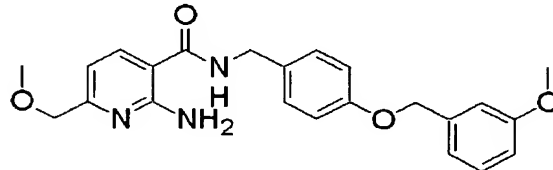
实施例 A-178



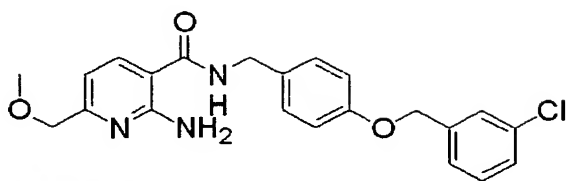
实施例 A-179



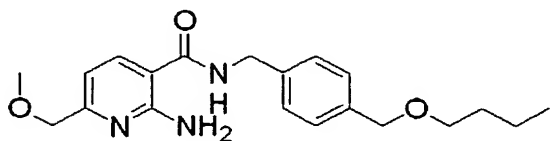
实施例 A-180



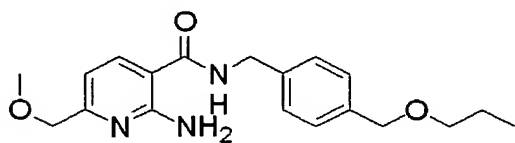
实施例 A-181



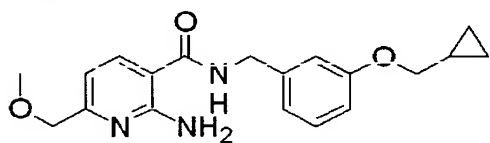
实施例 A-182



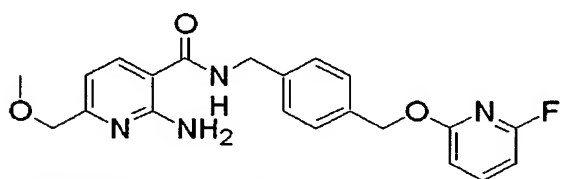
实施例 A-183



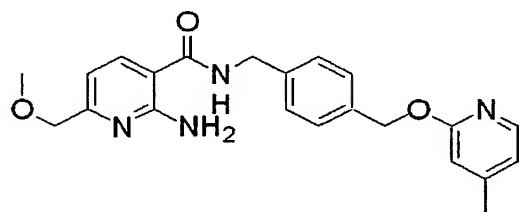
实施例 A-184



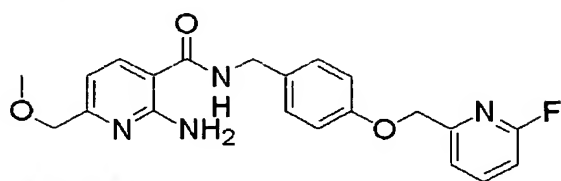
实施例 A-185



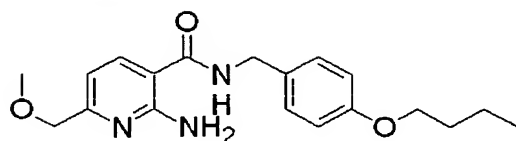
实施例 A-186



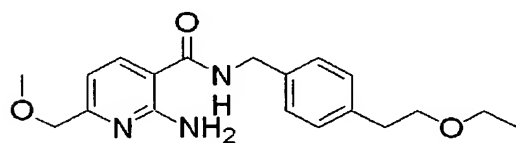
实施例 A-187



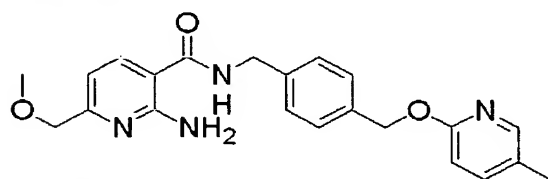
实施例 A-188



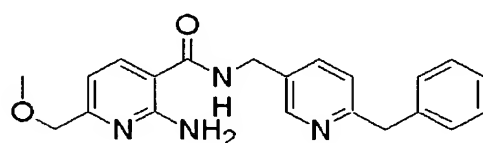
实施例 A-189



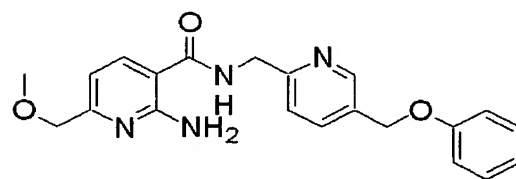
实施例 A-190



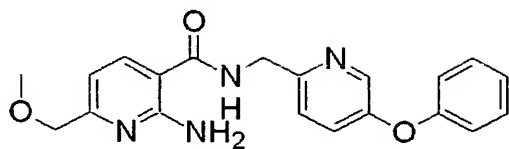
实施例 A-191



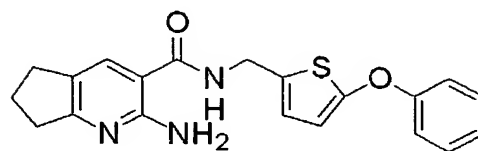
实施例 A-192



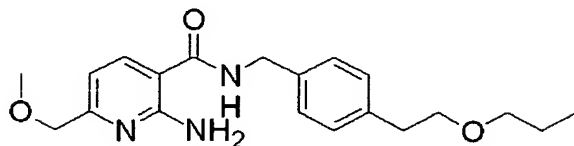
実施例 A - 193



実施例 C - 1



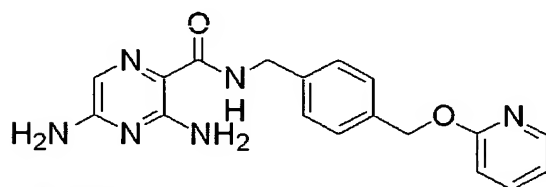
実施例 A - 194



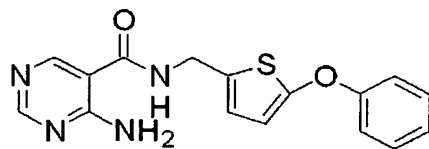
実施例 A A - 1



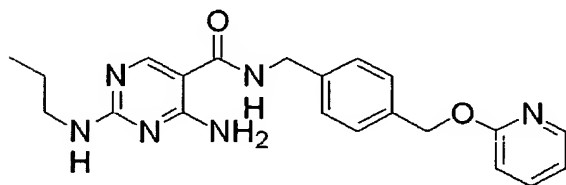
実施例 A A - 2



実施例 B - 1

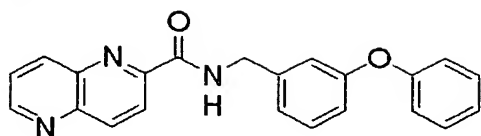


実施例 B - 2

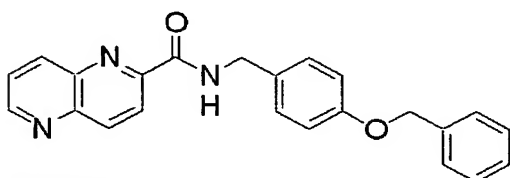


[0132] [表38]

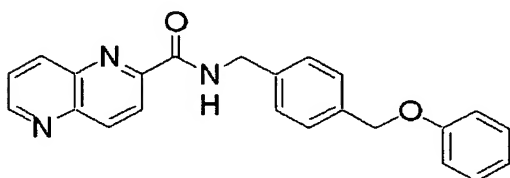
实施例 D-1



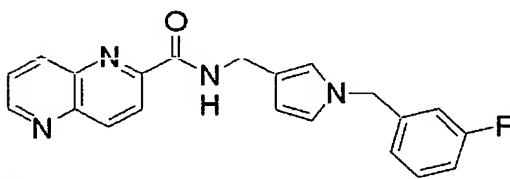
实施例 D-2



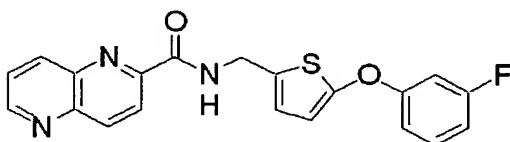
实施例 D-3



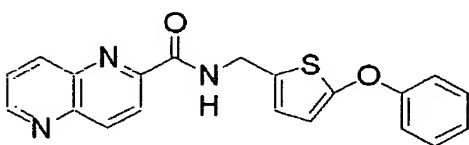
实施例 D-4



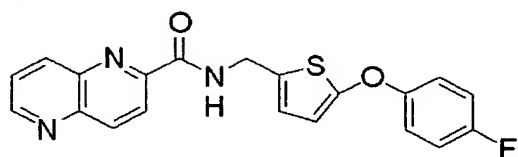
实施例 D-5



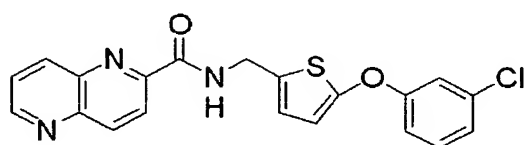
实施例 D-6



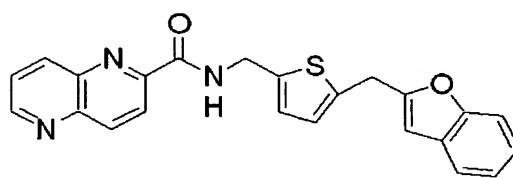
实施例 D-7



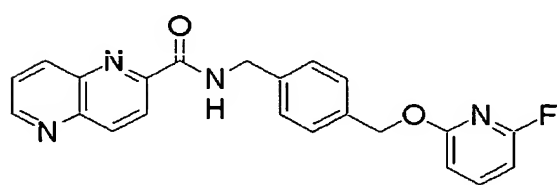
实施例 D-8



实施例 D-9

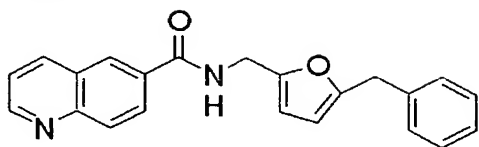


实施例 D-10

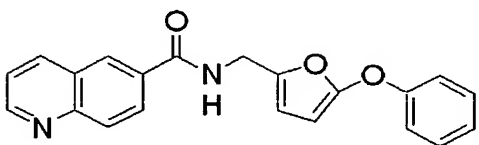


[0133] [表39]

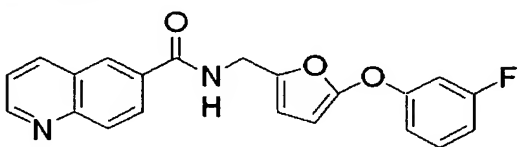
实施例 E - 1



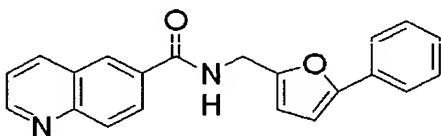
实施例 E - 2



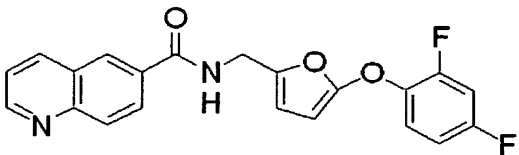
实施例 E - 3



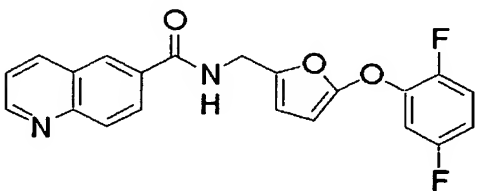
实施例 E - 4



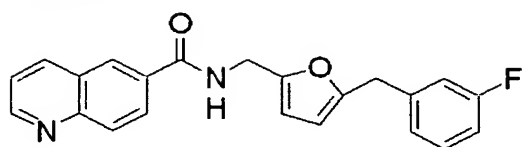
实施例 E - 5



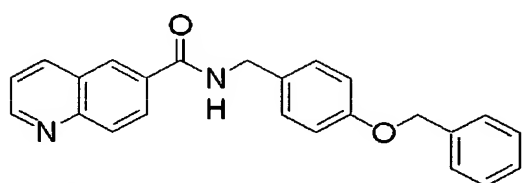
实施例 E - 6



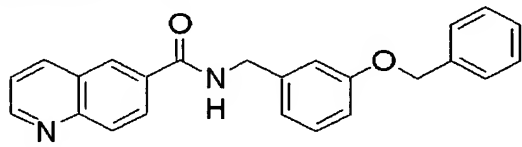
实施例 E - 7



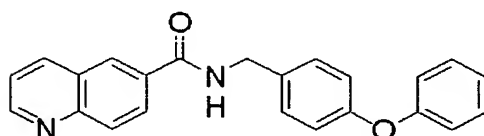
实施例 E - 8



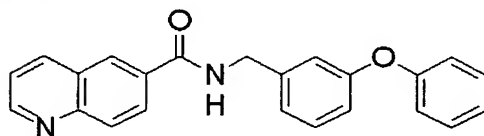
实施例 E - 9



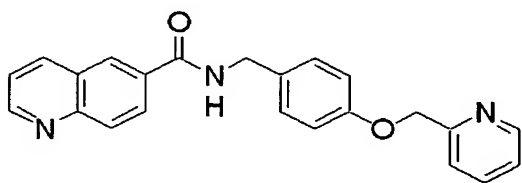
实施例 E - 10



实施例 E - 11

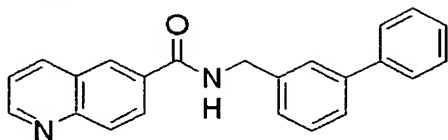


实施例 E - 12

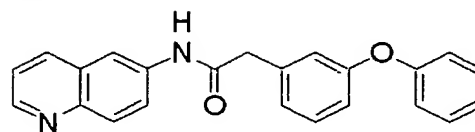




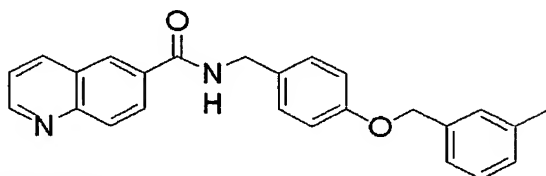
实施例 E-13



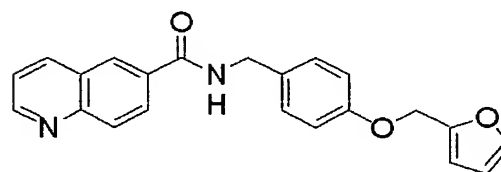
实施例 E-19



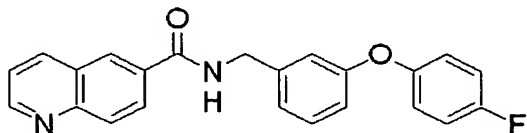
实施例 E-14



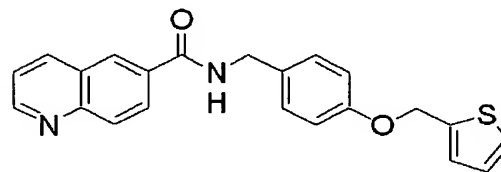
实施例 E-20



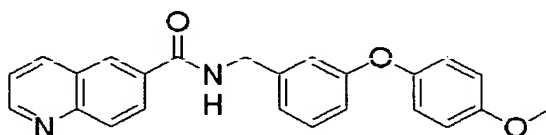
实施例 E-15



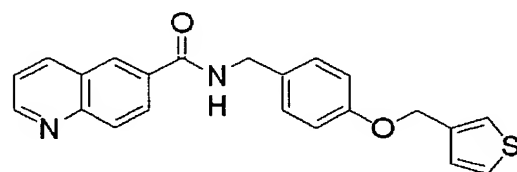
实施例 E-21



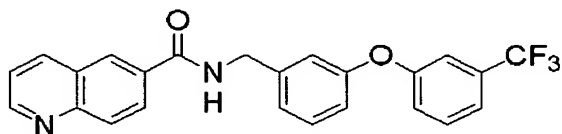
实施例 E-16



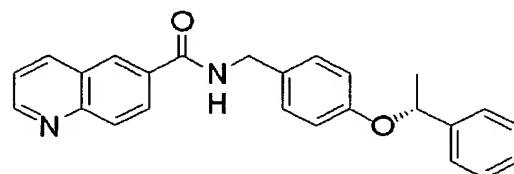
实施例 E-22



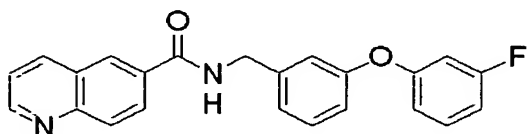
实施例 E-17



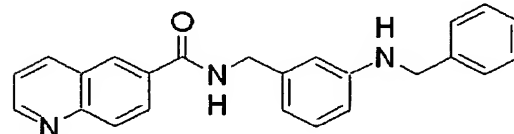
实施例 E-23



实施例 E-18

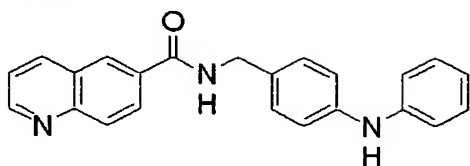


实施例 E-24

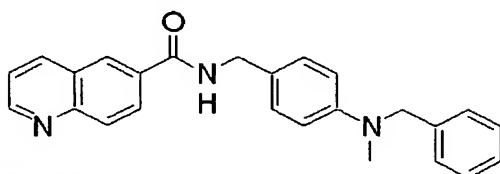


[0135] [表41]

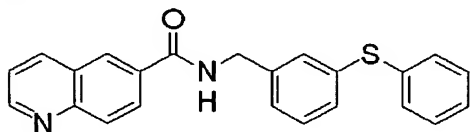
实施例 E-25



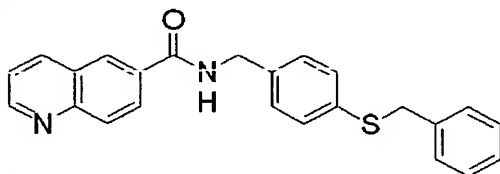
实施例 E-26



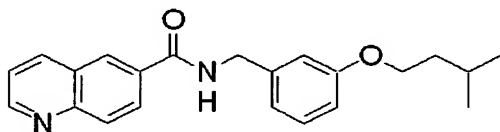
实施例 E-27



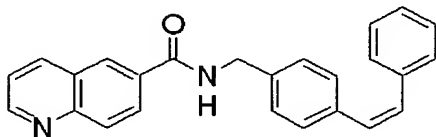
实施例 E-28



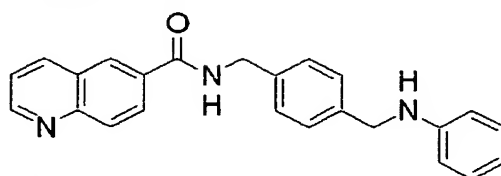
实施例 E-29



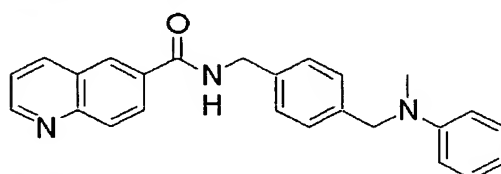
实施例 E-30



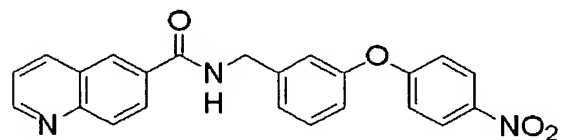
实施例 E-31



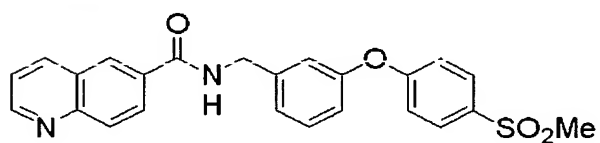
实施例 E-32



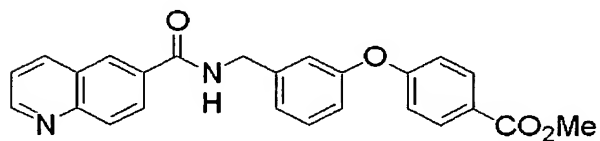
实施例 E-33



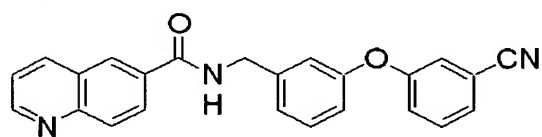
实施例 E-34



实施例 E-35

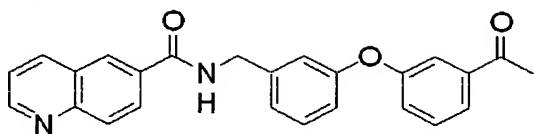


实施例 E-36

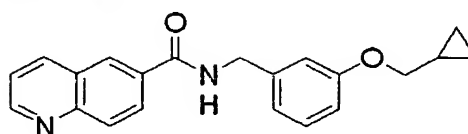


[0136] [表42]

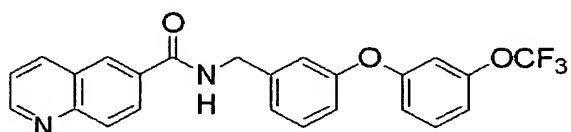
### 实施例 E-37



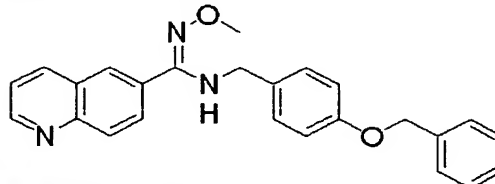
### 实施例 E-43



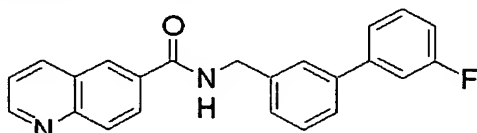
### 实施例 E-38



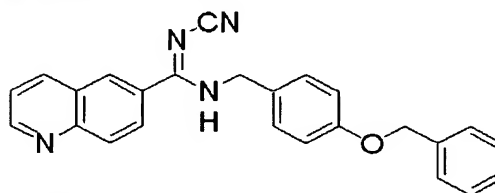
### 实施例 E-44



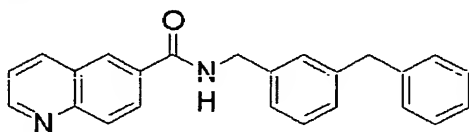
### 实施例 E-39



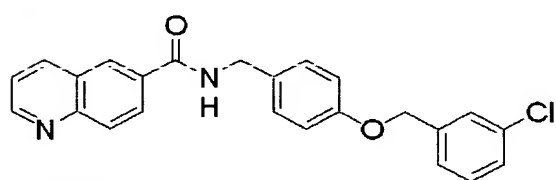
### 实施例 E-45



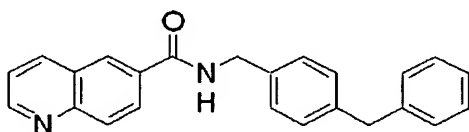
### 实施例 E-40



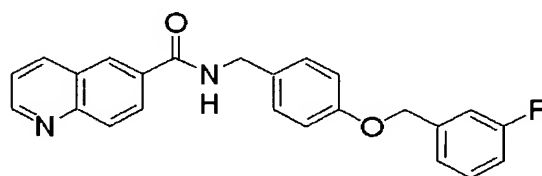
### 实施例 E-46



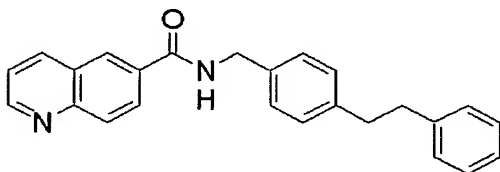
### 实施例 E-41



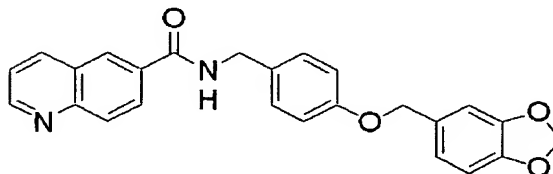
### 实施例 E-47



### 实施例 E-42

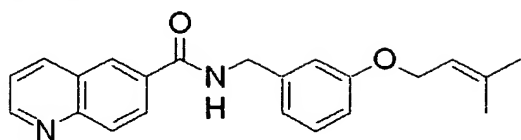


### 实施例 E-48

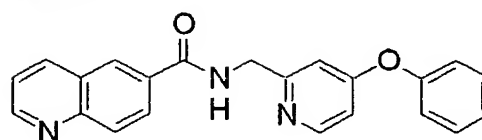


[0137] [表43]

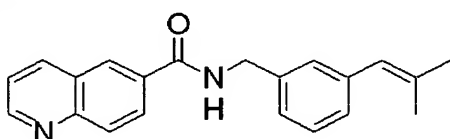
实施例 E-49



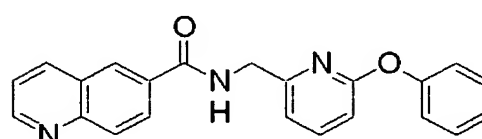
实施例 E-55



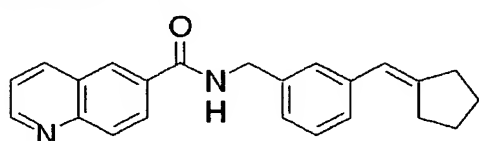
实施例 E-50



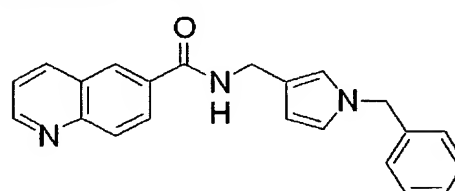
实施例 E-56



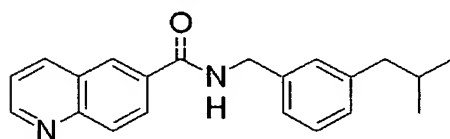
实施例 E-51



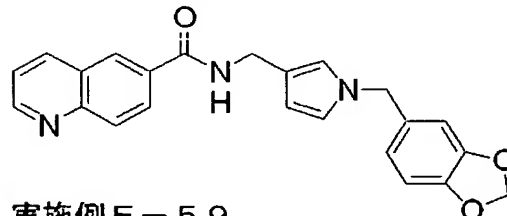
实施例 E-57



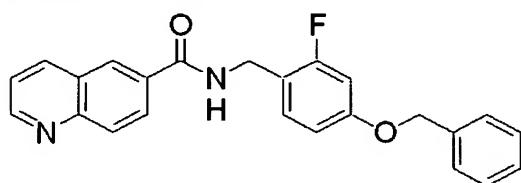
实施例 E-52



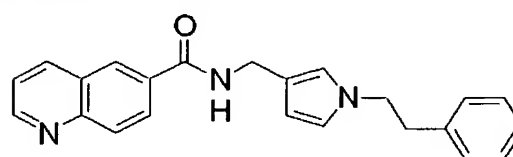
实施例 E-58



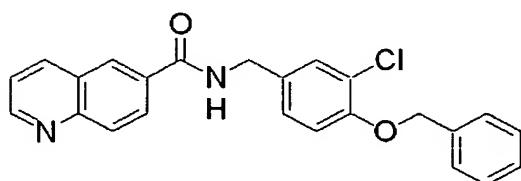
实施例 E-53



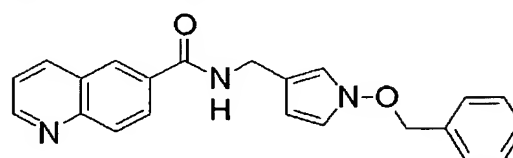
实施例 E-59



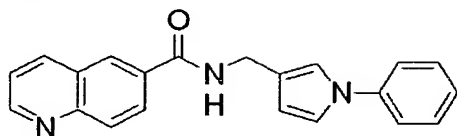
实施例 E-54



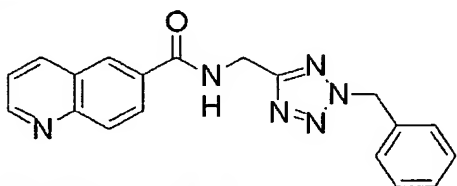
实施例 E-60



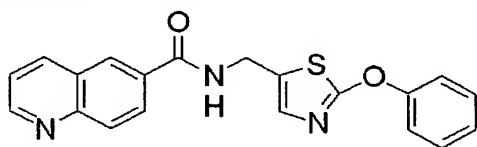
实施例 E-61



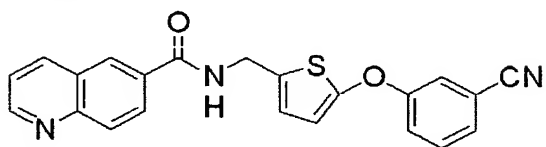
实施例 E-62



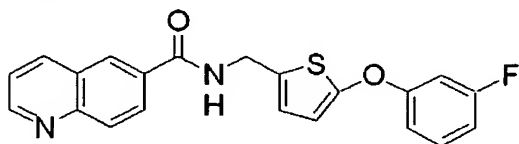
实施例 E-63



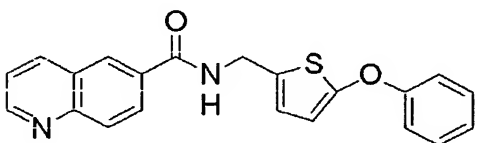
实施例 E-64



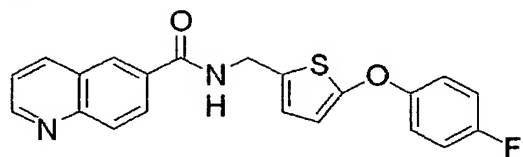
实施例 E-65



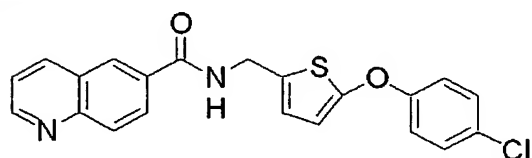
实施例 E-66



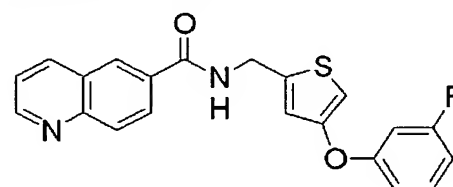
实施例 E-67



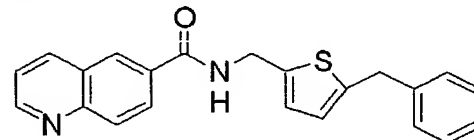
实施例 E-68



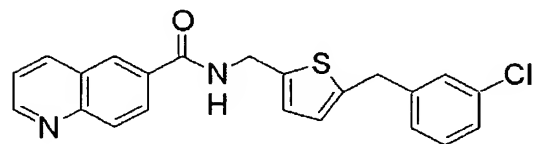
实施例 E-69



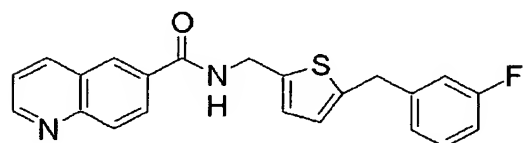
实施例 E-70



实施例 E-71

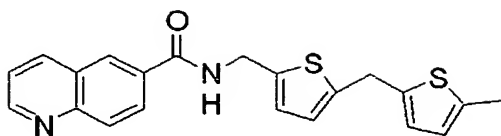


实施例 E-72

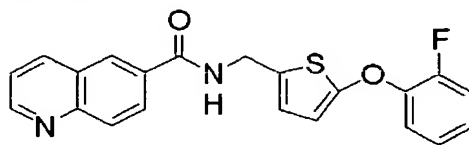


[0139] [表45]

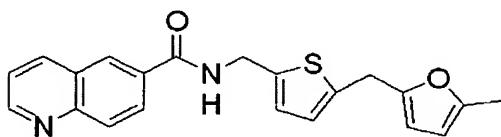
实施例 E-73



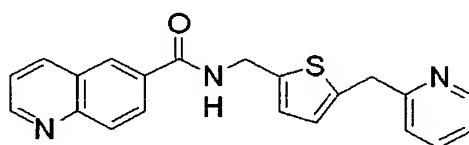
实施例 E-79



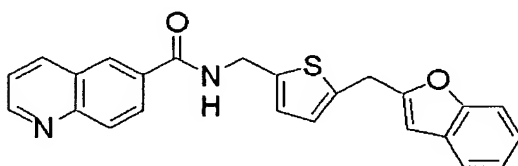
实施例 E-74



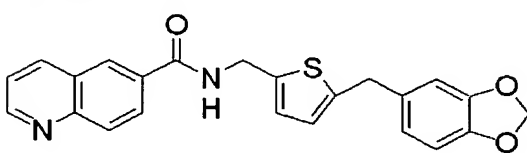
实施例 E-80



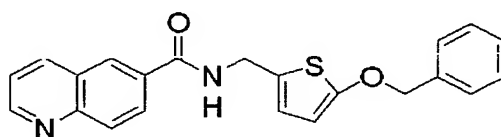
实施例 E-75



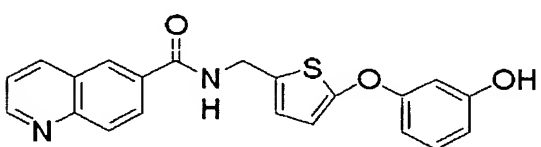
实施例 E-81



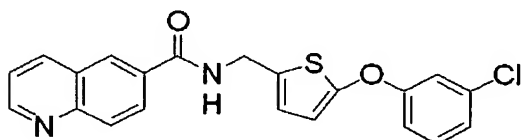
实施例 E-76



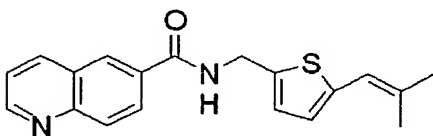
实施例 E-82



实施例 E-77

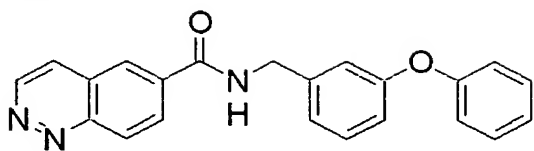


实施例 E-78

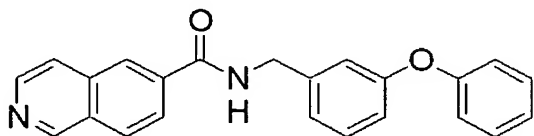


[0140] [表46]

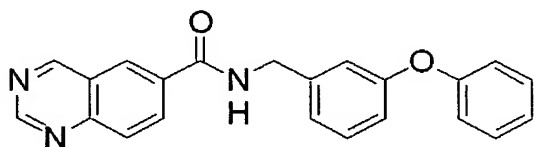
実施例 F - 1



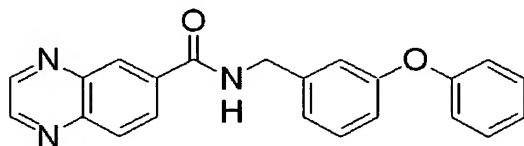
実施例 G - 1



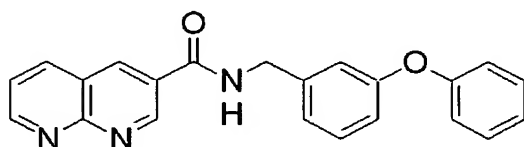
実施例 H - 1



実施例 I - 1

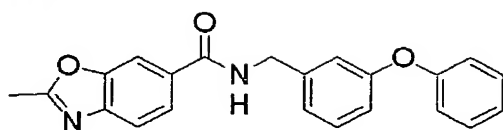


実施例 J - 1

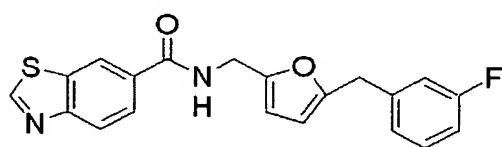


[0141] [表47]

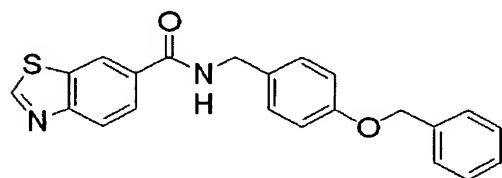
实施例 K-1



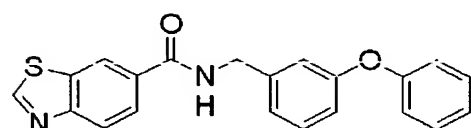
实施例 L-1



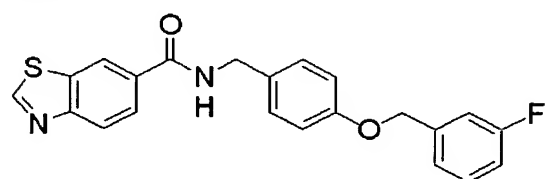
实施例 L-2



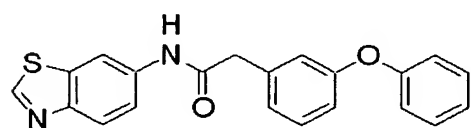
实施例 L-3



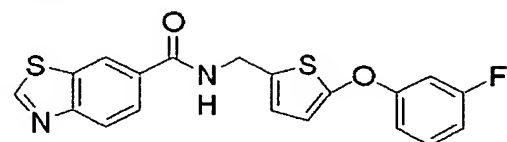
实施例 L-4



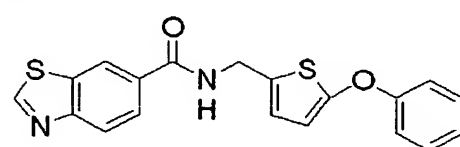
实施例 L-5



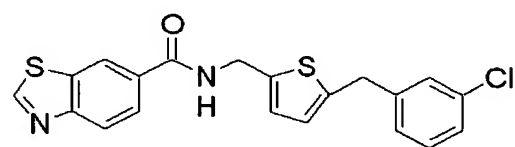
实施例 L-6



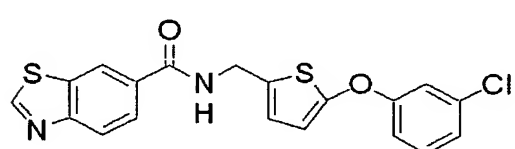
实施例 L-7



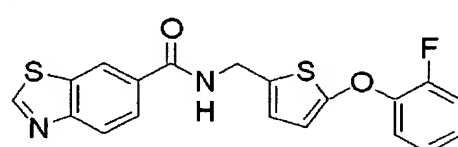
实施例 L-8



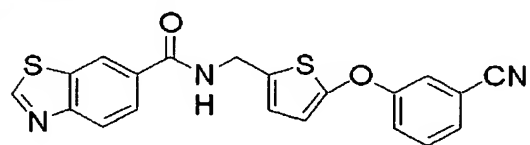
实施例 L-9



实施例 L-10



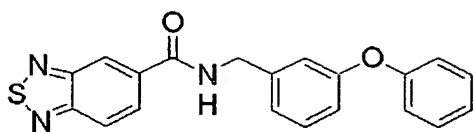
实施例 L-11



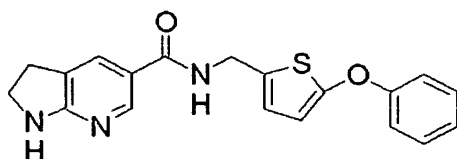
[0142] [表48]



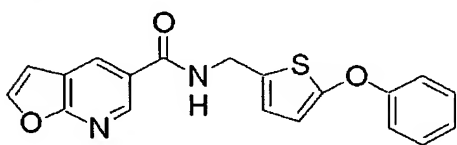
实施例M-1



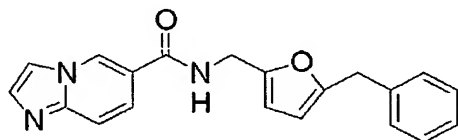
实施例O-1



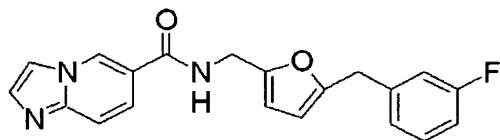
实施例P-1



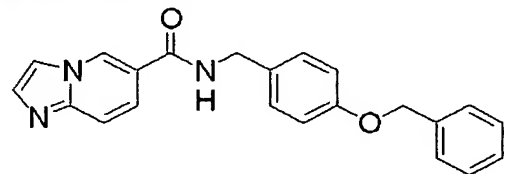
实施例Q-1



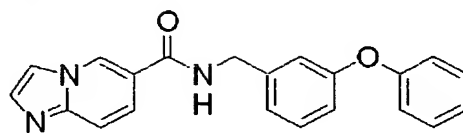
实施例Q-2



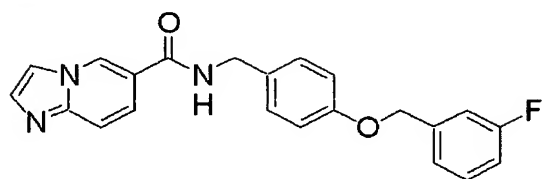
实施例Q-3



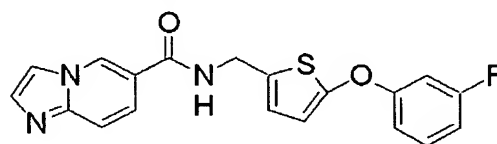
实施例Q-4



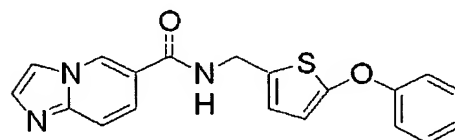
实施例Q-5



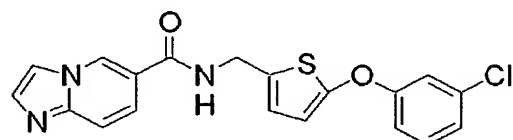
实施例Q-6



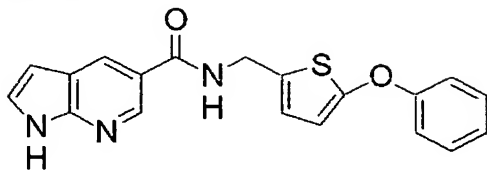
实施例Q-7



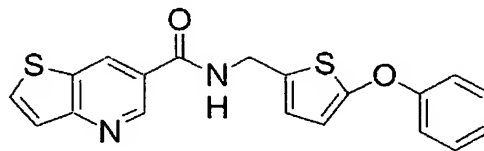
实施例Q-8



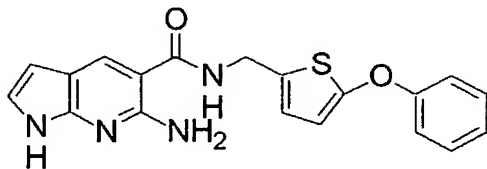
实施例 R-1



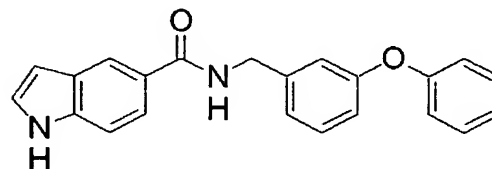
实施例 U-2



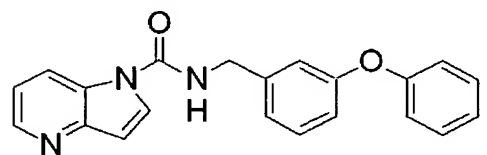
实施例 R-2



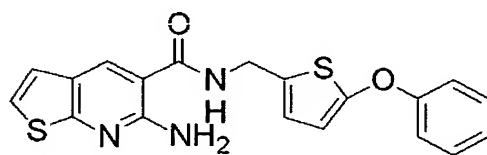
实施例 V-1



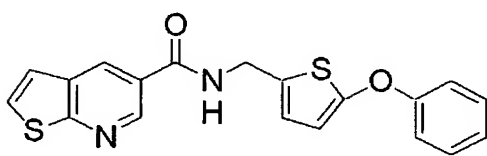
实施例 S-1



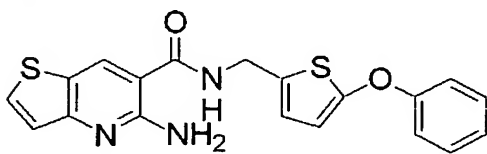
实施例 T-1



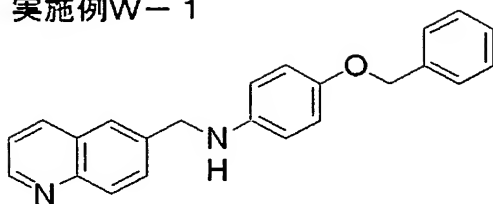
实施例 T-2



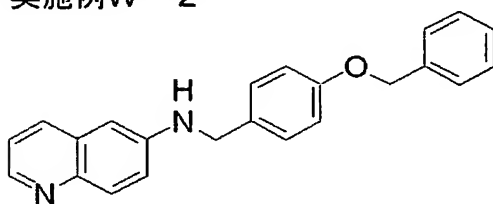
实施例 U-1



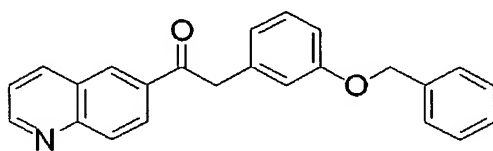
实施例W-1



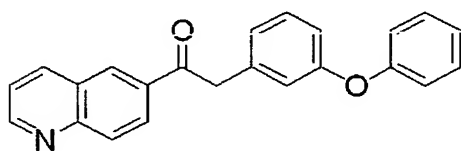
实施例W-2



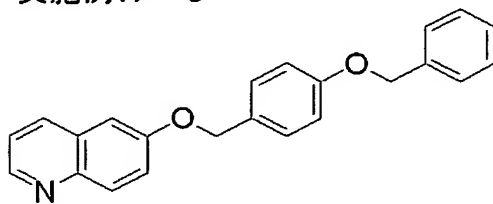
实施例W-3



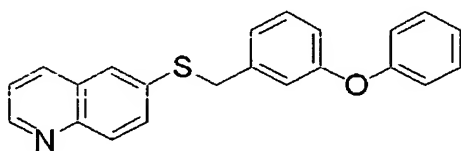
实施例W-4



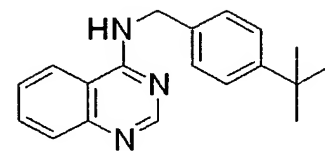
实施例W-5



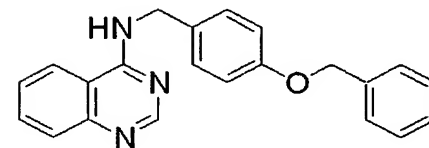
实施例W-6



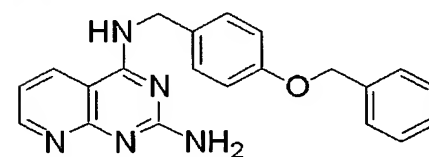
实施例X-1



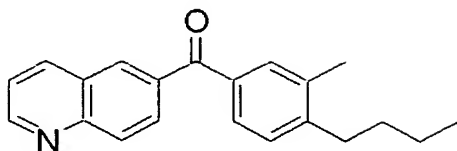
实施例X-2



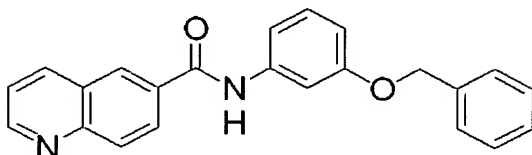
实施例Y-1



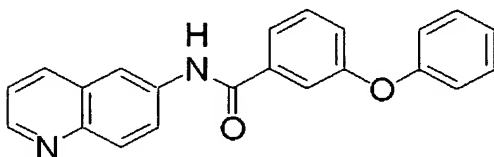
## 実施例 Z-1



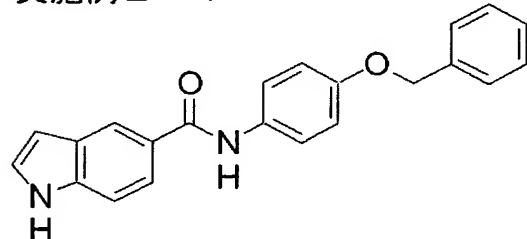
## 実施例 Z-2



## 実施例 Z-3



## 実施例 Z-4



[0146] 本発明に係るヘテロ環化合物(I)もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れた GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、抗カンジダ活性、抗アスペルギルス活性を示し、さらに、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防剤または治療剤として極めて有用である。

## [薬理試験例]

本発明化合物(I)の有用性を示すため、本発明化合物(I)の抗真菌活性について、1. GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、2. 抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性、3. マウスのカンジダ全身感染実験系での活性、4. アスペルギルス呼吸器感染実験系での活性を測定した。

## 1. GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性

GPIアンカー蛋白質の細胞壁輸送シグナルとして知られているCWP2カルボキシ末端配列 (Van Der Vaat JM et al, J. Bacteriol., 177:3104-3110, 1995) を付加したセファロスポリナーゼを用い、GPIアンカー蛋白質輸送過程を反映したレポータ系を構築した。そして構築したレポータ系を用い、本発明化合物がGPIアンカー蛋白質の輸送過程を阻害する活性を測定した。

#### (1).レポータ遺伝子の構築

ENO1プロモーター＋分泌シグナル＋リゾチーム遺伝子を含むプラスミドpESH (Ichikawa K et al, Biosci. Biotech. Biochem., 57(10), 1686-1690, 1993) を鋳型とし、配列番号1及び配列番号2に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、プロモータ配列・分泌シグナル部分を含むDNAをPCRにより増幅して、pUC19のBamHI-NotI siteにサブクローニングした(a)。また、*C. freundii*染色体DNAを鋳型にし、配列番号3及び配列番号4に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、セファロスポリナーゼ遺伝子をPCR増幅し、pUC19のNspV-XbaI siteにサブクローニングした(b)。同様に、*S. cerevisiae*染色体DNAを鋳型にし、配列番号5及び配列番号6に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、CWP2遺伝子PCR増幅し、pUC19のXbaI-HindIII siteにサブクローニングした(c)。更に、pYES2 (INVITROGEN) を鋳型に、配列番号7及び配列番号8に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとしてCYC1ターミネーターをPCR増幅し、pUC19のNotI-KpnI siteサブクローニングした(d)。

(a)を挿入したプラスミドのBamHI-SalI切断部分にpESHのBamHI-SalI断片を挿入し、ENO1プロモーター全長＋分泌シグナル部分を作製後、NspV-HindIII切断部分にNspV-XbaIで切り出したセファロスポリナーゼ遺伝子(b)およびXbaI-HindIIIで切り出したCWP2遺伝子(c)を挿入した。次いで、EcoRI-HindIIIで切り出し、インテグレーション用ベクターpRS306 (Sikorski RS et al, Genetics. 122(1):19-27, 1989) に挿入後、HindIII-KpnI切断部分にCYC1ターミネーター(d)を挿入して、pRCW63Tを作製した。

#### (2).レポータ遺伝子の*S. cerevisiae*への導入

*S. cerevisiae* G2-10株を、10 mlのYPD培地にて30℃で振とう培養し、対数増殖後期( $2 \sim 5 \times 10^7$  cells/ml)の時点で集菌した。滅菌水で洗浄後、YEASTMAKERTM Yeast Transformation System(Clontech)を用いた酢酸リチウム法 (YEASTMAKERTM

Yeast Transformation System UserManualに記載)によって(1)で作製したpRCW63Tを導入した。pRCW63TはApaIでURA3遺伝子を切断したものをを用いた。SD(Ura-)培地で30℃、3日間培養後、増殖したコロニーをYPD培地で培養した。

セファロスポリナーゼ活性の局在を確認したところ、活性は主として細胞壁に局在し、CWP2のC端配列が細胞壁への輸送シグナルとして働いていることが確認された。

### (3). レポーター系によるGPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性の測定

pRCW63Tを導入した*S. cerevisiae* (*S. cerevisiae* CW63株)を用いて、化合物のスクリーニングを行った。

YPD液体培地に30℃、48時間静置培養後、YPD液体培地で100倍希釈した菌液( $3 \sim 5 \times 10^5$  cells/ml) 75  $\mu$ l/wellを、被検化合物希釈液25  $\mu$ l/wellが入ったV底96 wellプレートに接種し、30℃で48時間静置培養した。プレートを遠心後、上清25  $\mu$ lを96 well平底プレートにサンプリングし、培養上清画分とした。

沈殿した菌を懸濁し、2.4Mソルビトールで調整したザイモリエース(生化学工業)溶液75  $\mu$ l/wellを加え、30℃、1時間作用させた。プレートを遠心後、上清10  $\mu$ lを96 well平底プレートにサンプリングし、15  $\mu$ lのリン酸バッファーを加え、細胞壁画分とした。

プールしたサンプルに200  $\mu$  Mニトロセフィン溶液を加え、一定時間後にクエン酸バッファーで反応停止後、490 nmの吸光度を測定することにより、培地および細胞壁画分中のセファロスポリナーゼ活性を測定した。培養上清画分中のセファロスポリナーゼ活性を上昇させる、あるいは細胞壁画分中のセファロスポリナーゼ活性を減少させる化合物を、GPIアンカー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害する化合物とした。

また、被検化合物存在下での菌の増殖は、肉眼による観察で判定した。

## 2. 抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性

### (1). 菌液の調整

*C. albicans* E81022株は、サブローデキストロース液体培地(SDB)に30℃、48時間静置培養した菌液を1.3倍濃度のSDBで10000倍希釈し、 $1 \sim 2 \times 10^4$  cells/mlの菌液に調整した。*A. fumigatus* Tsukuba株は、-80℃凍結保存株を1.3倍濃度のSDBで1000倍希釈し、 $2 \sim 3 \times 10^3$  cells/mlの菌液に調整した。

## (2).薬剤希釈プレート作製の作製

U底96 wellプレートを用い、8検体/プレート(A-H)の検体希釈溶液を作製した。各プレートの3列目に滅菌蒸留水を240  $\mu$ l、2および4-12列目に4%ジメチルスルホキシド溶液を125  $\mu$ l分注した。秤量した検体をジメチルスルホキシドに溶解し、2.5-20 mg/mlの溶液を作製後、この溶液を準備したプレートの3列目に10  $\mu$ l添加し、プレート上で10段階2倍階段希釈(溶液125  $\mu$ l + 4%ジメチルスルホキシド溶液125  $\mu$ l)した。この検体希釈溶液を25  $\mu$ lづつMIC測定用のV底あるいは平底96 wellプレートに分注し、検体希釈プレートを作製した。

## (3).菌液の接種および培養

(1)で調整した菌液を、(2)で作製した被検化合物希釈液25  $\mu$ l/wellが入ったV底あるいは平底96 wellプレートに75  $\mu$ l/well接種し、30-35°Cで48時間、好氣的に静置培養した。

## (4).MIC測定

一見して、コントロールと比較して菌の増殖を明らかに抑制した最小濃度を最小発育阻止濃度(MIC)とした。

1および2に記載の測定法で、以下の実施例で合成した代表的な化合物について、GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性を測定した。その結果、表52ないし表54に示す通り、本発明化合物はGPIアンカー蛋白質輸送過程を阻害し、抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性を有することが明らかとなった。

[0147] [表52]

実施例 No.	レポータ系 阻害活性 ( $\mu$ g/ml)	実施例 No.	レポータ系 阻害活性 ( $\mu$ g/ml)	実施例 No.	レポータ系 阻害活性 ( $\mu$ g/ml)
A-5	0.2	A-136	0.78	E-65	0.1
A-8	3.13	A-137	0.78	E-67	0.025
A-10	0.2	A-139	0.78	E-69	0.2
A-22	0.2	A-170	0.39	E-71	0.1
A-37	0.1	A-171	0.1	F-1	1.56
A-39	0.78	B-1	3.13	G-1	1.56
A-53	0.1	C-1	0.1	H-1	1.56
A-54	0.2	D-2	0.39	I-1	0.2
A-68	0.05	E-8	0.1	K-1	0.39
A-70	0.025	E-11	0.2	L-4	0.2
A-81	1.56	E-13	0.2	L-7	0.1
A-82	0.2	E-19	0.2	M-1	0.39
A-92	3.13	E-25	0.2	Q-7	0.39
A-98	0.2	E-43	0.1	R-1	0.2
A-99	0.78	E-44	0.78	U-2	0.2
A-101	0.1	E-45	0.78	V-1	0.78
A-112	3.13	E-51	0.2	W-1	0.78
A-116	0.39	E-53	0.2	W-2	0.39
A-124	1.56	E-57	0.1	Y-1	0.2
A-126	1.56	E-64	0.39		
A-131	0.39	E-73	0.2		

[0148] [表53]



実施例 No.	抗Candida 活性 ( $\mu$ g/ml)	実施例 No.	抗Candida 活性 ( $\mu$ g/ml)	実施例 No.	抗Candida 活性 ( $\mu$ g/ml)
A-5	0.2	A-131	1.56	E-64	0.2
A-8	3.13	A-136	1.56	E-65	0.1
A-10	0.78	A-137	1.56	E-67	0.39
A-22	0.78	A-139	1.56	E-69	0.1
A-37	0.39	A-170	0.78	E-71	0.2
A-39	1.56	A-171	0.2	E-73	0.2
A-53	0.39	B-1	3.13	F-1	3.13
A-54	0.78	C-1	0.1	G-1	6.25
A-68	0.05	D-2	0.78	I-1	0.78
A-70	0.05	E-8	0.2	K-1	0.78
A-81	3.13	E-11	0.39	L-4	0.2
A-82	0.2	E-13	0.78	L-7	0.1
A-92	3.13	E-19	0.78	M-1	1.56
A-98	0.39	E-25	1.56	Q-7	0.39
A-99	3.13	E-43	0.39	R-1	0.39
A-101	0.1	E-44	3.13	U-2	0.78
A-112	3.13	E-45	3.13	W-1	0.39
A-116	0.39	E-51	0.78	W-2	1.56
A-124	1.56	E-53	1.56	Y-1	0.78
A-126	0.78	E-57	0.2		

[0149] [表54]

実施例 No.	抗Aspergillus 活性 ( $\mu$ g/ml)	実施例 No.	抗Aspergillus 活性 ( $\mu$ g/ml)	実施例 No.	抗Aspergillus 活性 ( $\mu$ g/ml)
A-5	0.78	A-126	6.25	E-69	1.56
A-8	6.25	A-131	6.25	E-71	1.56
A-10	1.56	A-139	1.56	E-73	0.78
A-22	3.13	A-171	1.56	I-1	1.56
A-37	3.13	B-1	6.25	K-1	1.56
A-39	1.56	D-2	0.78	L-4	0.2
A-53	0.78	E-8	0.2	L-7	0.78
A-54	1.56	E-11	1.56	M-1	1.56
A-68	0.78	E-13	1.56	Q-7	6.25
A-70	0.78	E-19	1.56	R-1	3.13
A-81	6.25	E-45	3.13	U-2	3.13
A-82	1.56	E-51	3.13	V-1	6.25
A-98	1.56	E-53	3.13	W-1	0.78
A-99	6.25	E-57	6.25	W-2	0.78
A-101	0.39	E-64	6.25	Y-1	6.25
A-112	6.25	E-65	1.56		
A-116	3.13	E-67	0.78		

## [0150] 3. マウスのカンジダ全身感染実験系

## (1).接種菌液の調整

C. albicans E81022株を、サブローデキストロース寒天培地(SDA)に30℃、48時間静置培養し、回収した菌体を滅菌生理食塩水に懸濁した。血球計算盤にて菌数を数え、 $2 \times 10^7$  cells/mlとなるように滅菌生理食塩水で希釈したものを接種菌液とした。

## (2).感染

接種菌液0.2 mlを4.5～5.5週齢の雌性ICR系マウス尾静脈へ接種した( $4 \times 10^6$  cells/mouse)。

## (3).治療

菌接種0.5～1時間後から4時間毎に3回、薬剤溶液(6.5%ジメチルスルホキシドおよび3.5%Tween80を含有する滅菌生理食塩水に溶解あるいは懸濁)0.2 mlを経口ゾンデを用い、胃内へ投与した。薬剤濃度は2.5 mg/kgとし、一群の動物数は5匹で行った。

## (4).効果の判定

感染防御効果は、感染14日後まで生死を観察し、平均生存日数を算出することにより判定した。

その結果、表55に示す通り、本発明化合物を投与したマウスは、非投与群と比較して長期に亘り生存し、本発明の化合物がin vivoにおいても抗カンジダ活性を示すことが明らかとなった。

## [0151] [表55]

実施例No.	平均生存日数 (日)
A-10	12.5
A-53	13.4
A-54	10.0
A-68	10.6
A-70	12.6
A-137	12.8
E-65	11.6
R-1	10.4
非投与群	2.2～4.0

## [0152] 4. アスペルギルス呼吸器感染

(1).マウスの易感染化

マウスを易感染状態にさせるため、感染6日前に200 mg/kgの5-fluorouracilを皮下投与した。

(2).試験菌株

*A. fumigatus* Tsukuba株を用いた。

(3).接種菌液の調整

感染菌株の胞子液を、ポテトデキストロース寒天培地(PDA)に塗布し、35℃、4〜7日間静置培養後、胞子を0.05% Tween80含有滅菌生理食塩水に懸濁した。血球計算盤にて胞子数を数え、 $6 \times 10^5$  cells/mlとなるように0.05% Tween80含有滅菌生理食塩水で希釈したものを接種菌液とした。

(4).感染

ケタラル麻酔下で、接種菌液50  $\mu$ lを8〜9週齢の雌性DBA/2N系マウス鼻腔内へ接種した( $3 \times 10^4$  cells/mouse)。

(5).治療

菌接種1時間後から薬剤溶液(6.5%DMSO, 3.5%Tween80含有滅菌生理食塩水に溶解あるいは懸濁)0.2 mlを経口ゾンデを用い、1日3回3日間、胃内へ投与した。薬剤投与量は20または40 mg/kgとし、一群の動物数は5匹で行った。

(6).効果の判定

感染防御効果は、感染14日後まで生死を観察し、平均生存日数を算出することにより判定した。

その結果、表56に示す通り、本発明化合物を投与したマウスは、非投与群と比較して長期に亘り生存し、本発明の化合物がin vivoにおいても抗アスペルギルス活性を示すことが明らかとなった。

[0153] [表56]

実施例No.	平均生存日数(日)
A-11	10.4
A-31	11.2
A-32	11.8
A-55	12.6
A-56	10.8
D-4	10.8
D-7	10.6
非投与群	4.0-4.2

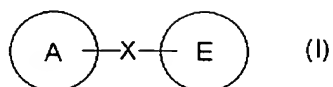
### 産業上の利用可能性

- [0154] 本発明に係るヘテロ環化合物(I)もしくはその塩またはそれらの水和物は、1)細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示し、さらに、2)物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防または治療剤として極めて有用である。

## 請求の範囲

[1] 式

[化1]



[式中、Aは、少なくとも1つの窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基を意味する；

Xは、式 $\text{—NH—C(=Y)—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基、式 $\text{—C(=Y)—NH—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基、式 $\text{—C(=Z)—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基、式 $\text{—CH}_2\text{—NH—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基、式 $\text{—NH—CH}_2\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基または式 $\text{—Z—CH}_2\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基を意味する；

Yは、酸素原子、硫黄原子または $\text{NR}^Y$ （ここで $\text{R}^Y$ は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する；

Zは、酸素原子または硫黄原子を意味する；

nは、0ないし3の整数を意味する；

Eは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、Aは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する；

[置換基群a-1]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキリデン $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニルオキシ基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $\text{C}_{6-10}$ アリールオキシ基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニルチオ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニルチオ基、 $\text{C}_{3-8}$ シ

クロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{2-6}$  アルケニル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{2-6}$  アルキニル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{3-8}$  シクロアルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{6-10}$  アリール-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N-5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、式 $-C(=N-R^{a1})R^{a2}$ で表される基(式中、 $R^{a1}$ は、水酸基または $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する； $R^{a2}$ は、 $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。)、 $C_{6-10}$  アリールオキシ $C_{1-6}$  アルキル基および5～10員ヘテロ環オキシ $C_{1-6}$  アルキル基；

[置換基群a-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{2-6}$  アルケニルチオ基、 $C_{2-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{2-6}$  アルケニル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N- $C_{2-6}$  アルキニル

$\text{—N—C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $\text{N—C}_{3-8}$  シクロアルキル— $\text{N—C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $\text{N—C}_{6-10}$  アリール— $\text{N—C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $\text{N—C}_{3-8}$  シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$  アルキル— $\text{N—C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $\text{N—C}_{6-10}$  アリール $\text{C}_{1-6}$  アルキル— $\text{N—C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $\text{N—5—10員ヘテロ環C}_{1-6}$  アルキル— $\text{N—C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $\text{C}_{6-10}$  アリールオキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル基および5—10員ヘテロ環オキシ $\text{C}_{1-6}$  アルキル基；

ただし、置換基群a-2に記載の各基は、以下の置換基群bから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群b]

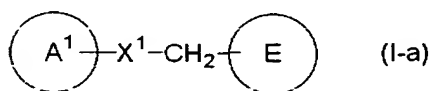
ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、 $\text{C}_{6-10}$  アリール基、5—10員ヘテロ環式基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{6-10}$  アリールオキシ基、5—10員ヘテロ環オキシ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、モノ— $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ— $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ基またはアミノスルホニル基を1個有していてもよいモノ— $\text{C}_{6-10}$  アリールアミノ基およびアミノ基を1個有していてもよい $\text{N—C}_{6-10}$  アリール $\text{C}_{1-6}$  アルキル— $\text{N—C}_{1-6}$  アルキルアミノ基]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗真菌剤。

- [2] Xが、式 $\text{—NH—C(=Y)—CH}_2\text{—}$ で表される基、式 $\text{—C(=Y)—NH—CH}_2\text{—}$ で表される基、式 $\text{—CH}_2\text{—NH—}$ で表される基または式 $\text{—NH—CH}_2\text{—}$ で表される基(式中、Yは、前記定義と同意義を意味する。)である請求項1記載の抗真菌剤。

- [3] 式

[化2]



[式中、 $\text{A}^1$ は、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒド

ロー1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基を意味する；

$X^1$ は、式 $\text{—NH—C(=Y}^1\text{)—}$ で表される基または式 $\text{—C(=Y}^1\text{)—NH—}$ で表される基を意味する；

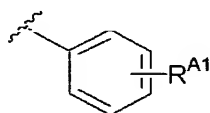
$Y^1$ は、酸素原子、硫黄原子または $\text{NR}^{Y1}$ （ここで $R^{Y1}$ は、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する；

Eは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、 $A^1$ は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)で表される化合物

〔ただし、(1)Eが、式

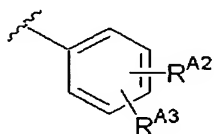
[化3]



(式中、 $R^{A1}$ は、ハロゲン原子、メキシ基、エトキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。)で表される基である化合物、

(2)Eが、式

[化4]

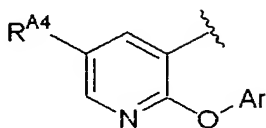


(式中、 $R^{A2}$ は、ハロゲン原子またはメキシ基を意味する； $R^{A3}$ は、カルボキシル基を有する $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、カルボキシル基を有する $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。)で表される基である化合物、

(3) $A^1$ が、式

[化5]

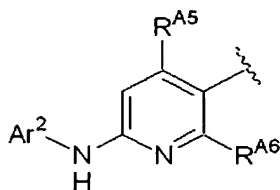




(式中、 $R^{A4}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する;Arは、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)であり、かつ $X^1$ が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基である化合物、

(4)  $A^1$ が、式

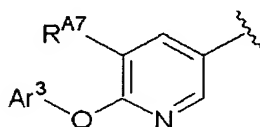
[化6]



(式中、 $R^{A5}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基またはトリフルオロメチル基を意味する; $R^{A6}$ は、水素原子またはトリフルオロメチル基を意味する; $Ar^2$ は、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)であり、かつ $X^1$ が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基である化合物および

(5)  $A^1$ が、式

[化7]



(式中、 $R^{A7}$ は、水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する; $Ar^3$ は、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)であり、かつ $X^1$ が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基または式 $-NH-C(=O)-$ で表される基である化合物を除く。)もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [4]  $A^1$ が、3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和

物。

- [5]  $A^1$ が、3-ピリジル基(ただし、 $A^1$ は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5-10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基、5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ-5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基および式- $C(=N-OH)R^{a2}$ で表される基(式中、 $R^{a2}$ は、前記定義と同意義を意味する。);

[置換基群c-2]

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5-10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基、5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびモノ-5-10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基;

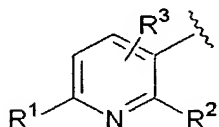
ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有する;

## [置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ基またはアミノスルホニル基を1個有していてもよいモノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、アミノ基を1個有していてもよい $N-C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、シアノ基、 $C_{6-10}$  アリール基、5-10員ヘテロ環式基および $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基

[6]  $A^1$ が、式

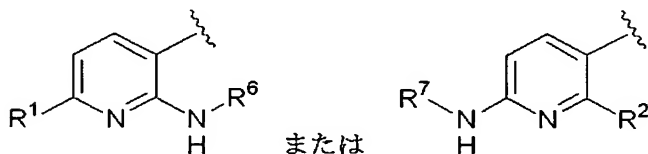
[化8]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ同一または異なって、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を意味する。]で表される基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[7]  $A^1$ が、式

[化9]

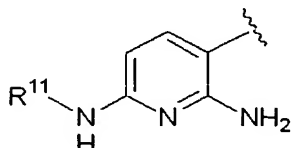


[式中、 $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ前記定義と同意義を意味する; $R^6$ および $R^7$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基または式 $-CHR^8-(CH_2)_{n1}-R^9$ で表される基(式中、 $R^8$ は、水素原子、カルボキシル基または $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基を意味する; $R^9$ は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、テトラヒドロフリル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、前記置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基、アミノ基を1個有していてもよいモノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基またはアミノ基を1個有していてもよい $N-C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$

アルキル-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基を意味する; n1は、0ないし3の整数を意味する。  
)を意味する。)で表される基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[8] A<sup>1</sup>が、式

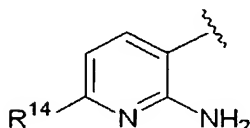
[化10]



(式中、R<sup>11</sup>は、水素原子または式-CHR<sup>12</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-R<sup>13</sup>で表される基(式中、R<sup>12</sup>は、水素原子またはカルボキシル基を意味する; R<sup>13</sup>は、カルボキシル基または前記置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基を意味する; n2は、0ないし3の整数を意味する。)を意味する。)で表される基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[9] A<sup>1</sup>が、式

[化11]



(式中、R<sup>14</sup>は、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基を1個有するC<sub>1-6</sub> アルキル基を意味する。)で表される基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[10] A<sup>1</sup>が、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基(ただし、A<sup>1</sup>は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[11] A<sup>1</sup>が、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン

- ー1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [12]  $A^1$ が、6-キノリル基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [13]  $A^1$ が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [14]  $A^1$ が、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [15]  $A^1$ が、ベンゾチアゾール-6-イル基である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [16]  $A^1$ が、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [17]  $A^1$ が、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 $A^1$ は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [18]  $A^1$ が、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナ

フチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 $A^1$ は、下記置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群c'-1]

アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基およびモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基;

[置換基群c'-2]

$C_{1-6}$ アルキル基およびモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基;

ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を1ないし3個有する;

[置換基群d']

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基および $C_{1-6}$ アルコキシ基

[19]  $X^1$ が、式-C(=O)-NH-で表される基または式-NH-C(=O)-で表される基である請求項3-18いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[20]  $X^1$ が、式-C(=O)-NH-で表される基である請求項3-18いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[21] Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、Eは、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)である請求項3-20いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[22] Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、Eは、以下の置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)である請求項3-20いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群e-1]

ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_6$ アリール基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキリデン、 $C_{1-6}$ アル

キル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $N-C_{6-10}$  アリール- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $N-C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ $C_{1-6}$  アルキル基および5～10員ヘテロ環オキシ $C_{1-6}$  アルキル基；

[置換基群e-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $N-C_{6-10}$  アリール- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $N-C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ $C_{1-6}$  アルキル基および5～10員ヘテロ環オキシ $C_{1-6}$  アルキル基；

ただし、置換基群e-2に記載の各基は、以下の置換基群fから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群f]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5～10員ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基および $C_{1-6}$  アルキル基

- [23] Eが、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、Eは、以下の置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項3～20いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## [置換基群g-1]

C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルキル基、フェニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、フリルC<sub>1-6</sub> アルキル基、チエニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、ベンゾフリルC<sub>1-6</sub> アルキル基、ベンゾチエニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、フェノキシ基、C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、フェニルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、フリルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、チエニルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、ピリジルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、フェノキシC<sub>1-6</sub> アルキル基およびピリジルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル基;

## [置換基群g-2]

C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルキル基、フェニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、フリルC<sub>1-6</sub> アルキル基、チエニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、ベンゾフリルC<sub>1-6</sub> アルキル基、ベンゾチエニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、フェノキシ基、C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、フェニルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、フリルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、チエニルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、ピリジルC<sub>1-6</sub> アルコキシ基、フェノキシC<sub>1-6</sub> アルキル基およびピリジルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル基;

ただし、置換基群g-2に記載の各基は、以下の置換基群hから選ばれる置換基を1ないし3個有する;

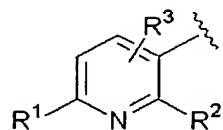
## [置換基群h]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基およびC<sub>1-6</sub> アルキル基

- [24] Eが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基、2-ピリジル基または3-ピリジル基(ただし、Eは、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項3-20いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [25] X<sup>1</sup>が、式-C(=O)-NH-で表される基であり、かつA<sup>1</sup>が式

[化12]



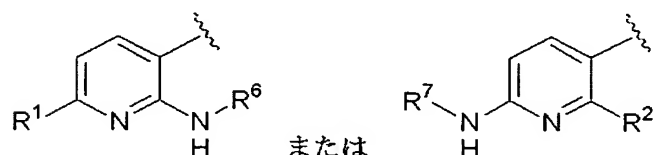
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。)で表される基



であり、かつEが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基、2-ピリジル基または3-ピリジル基(ただし、Eは、前記置換基群g-1またはg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[26] A<sup>1</sup>が、式

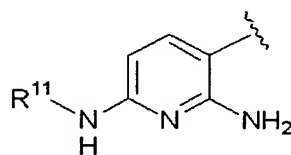
[化13]



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。)で表される基である請求項25記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[27] A<sup>1</sup>が、式

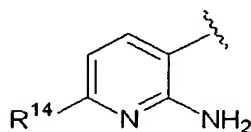
[化14]



(式中、R<sup>11</sup>は、前記定義と同意義を意味する。)で表される基である請求項25記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[28] A<sup>1</sup>が、式

[化15]



(式中、R<sup>14</sup>は、前記定義と同意義を意味する。)で表される基である請求項25記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[29] X<sup>1</sup>が、式-C(=O)-NH-で表される基であり、かつA<sup>1</sup>が、6-キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有して

いてもよい1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基であり、かつEが、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基または2-ピリジル基(ただし、Eは、前記置換基群g-1またはg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[30]  $A^1$ が、6-キノリル基である請求項29記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

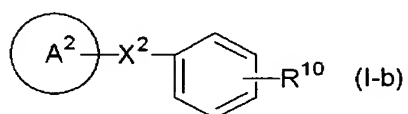
[31]  $A^1$ が、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基である請求項29記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[32]  $A^1$ が、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基である請求項29記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[33]  $A^1$ が、ベンゾチアゾール-6-イル基である請求項29記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[34] 式

[化16]



[式中、 $A^2$ は、6-キノリル基、4-キナゾリニル基またはアミノ基を有していてもよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基を意味する；

$X^2$ は、式 $-O-CH_2-$ で表される基、式 $-S-CH_2-$ で表される基、式 $-C(=O)-CH_2-$ で表される基、式 $-NH-CH_2-$ で表される基または式 $-CH_2-NH-$ で表される基を意味する；

$R^{10}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[35]  $X^2$ が、式 $-NH-CH_2-$ で表される基または式 $-CH_2-NH-$ で表される基である請求項34記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[36] 請求項3または34記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する

医薬組成物。

- [37] 請求項3または34記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤。
- [38] 請求項3または34記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を予防または治療する方法。
- [39] 抗真菌剤の製造のための請求項3または34記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。
- [40] 請求項1記載の抗真菌剤の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を予防または治療する方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014063

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D209/08, 263/56, 405/12, 409/12, 239/48, 239/72, 241/44, 239/94, 495/04, 215/48, 215/38, 215/20, 215/12, 277/62, 217/02, 241/20, 239/42, 491/048, 471/04, 213/82, 213/83, 401/12, 417/12, 409/14, 417/14, 401/14, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D209/08, 263/56, 405/12, 409/12, 239/48, 239/72, 241/44, 239/94, 495/04, 215/48, 215/38, 215/20, 215/12, 277/62, 217/02, 241/20, 239/42, 491/048, 471/04, 213/82, 213/83, 401/12, 417/12, 409/14, 417/14, 401/14, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2000-504336 A (Zenaca Ltd.), 11 April, 2000 (11.04.00), Full text; particularly, Claims; example 60 & WO 97/28128B A1 & AU 9716083 A1 & EP 880501 A1 & US 6313127 B1	1-5, 16-21, 36, 37, 39 6-15, 22-33
X A	WO 02/022583 A2 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.), 21 March, 2002 (21.03.02), Compound No.9 & JP 2004-518629 A & AU 2002011233 A & BR 2001014122 A & EP 1322614 A2 & ZA 2003000643 A & US 2004/044040 A1	3-5, 16-22 1, 2, 6-15, 23-37, 39
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 December, 2004 (07.12.04)		Date of mailing of the international search report 28 December, 2004 (28.12.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014063

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2003-506466 A (AVENTIS CROPSCIENCE GMBH), 18 February, 2003 (18.02.03), Table A & WO 01/11966 A1 & BR 2000013367 A & EP 1204322 A1 & US 6630495 B1	3-6,16-22 1,2,7-15, 23-37,29
X A	JP 7-25853 A (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 27 January, 1995 (27.01.95), Table 1 (Family: none)	3-5,16-22 1,2,6-15, 23-37,39
X A	JP 61-148178 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 05 July, 1986 (05.07.86), Full text; particularly, example 12 & EP 183191 A1 & WO 86/03203 A1 & US 4720493 A	3-5,16-21,36 1,2,6-15, 22-35,37,39
X A	JP 3-161470 A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 11 July, 1991 (11.07.91), Full text; particularly, example 32 (Family: none)	3,16-22,36 1,2,4-15, 23-25,37,39
X A	WO 02/083645 A1 (GLAXOSMITHKLINE S.P.A.), 24 October, 2002 (24.10.02), Full text; particularly, examples 5, 51, 53, 57, 59, 62 & JP 2004-529145 A & EP 1377555 A1 & US 2004/152730 A1	3,4,16-22,36 10-12,29,30
X A	WO 03/045385 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.), 05 June, 2003 (05.06.03), Full text; particularly, compound 70 & US 6596718 B1 & EP 1450796 A1	3,4,16-22,36 10,11,15,29, 33
X A	JP 59-206353 A (Kasera AG.), 22 November, 1984 (22.11.84), Full text; particularly, examples 15, 17 & DE 3316187 A1 & EP 124067 A1	3-5,16-22,36 1,2,6-15, 23-35,37,39
X A	OKAWA, Tomohiro et al., Pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives. Synthesis via the intermolecular aza-Witting reaction/heterocyclization and the crystal structure, Synthesis, 1998, No.10, pages 1467 to 1475, compound 2e	3-5,16-22 1,2,6-15, 23-37,39
X	JP 1-246264 A (Eli Lilly and Co.), 02 October, 1989 (02.10.89), Compounds in examples 24, 60, 68 & US 5296484 A & AU 8928748 A1 & ZA 8900624 A & DK 8900364 A & FI 8900422 A & CN 1034924 A & BR 8900355 A & HU 49789 A2	34,35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014063

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 54-2325 A (Sankyo Co., Ltd.), 09 January, 1979 (09.01.79), Compounds 2, 5, 8 (Family: none)	34, 35
X	JP 10-505600 A (The Wellcome Foundation Ltd.), 02 June, 1998 (02.06.98), Claims; example 18 & WO 96/09294 A1                      & AU 9534824 A1 & ZA 9507853 A                      & EP 782570 A1	34, 36
X	JP 3-66689 A (Eli Lilly and Co.), 22 March, 1991 (22.03.91), Claims; example 59 & EP 414386 A1                      & US 5034393 A & CA 2021925 A                      & AU 9059826 A1 & BR 9003634 A                      & US 5350749 A	34

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/014063

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 38, 40  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 38 and 40 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/014063

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The compounds represented by the formulae (I), (I-a), and (I-b) were already known before the filing of this application (see the box "C. Documents considered relevant" in this international search report). Furthermore, to apply the compound of the formula (I) to an antifungal agent was already known before the filing of this application (see, e.g., JP 2000-504336 A). In view of this, this application includes the following invention groups (i) to (iii).

Invention group i: claims 1-2 (the special technical feature of the invention is to apply the compound of the formula (I) to an antifungal agent.)

Invention group ii: claims 3-33 and those parts of claims 36, 37, and 39 in which claim 3 is cited (the special technical feature of the invention is the compound of the formula (I-a).)

Invention group iii: claims 34 and 35 and those parts of claims 36, 37, and 39 in which claim 34 is cited (the special technical feature of the invention is the compound of the formula (I-b).)

Furthermore, the various antifungal agents shown in claim 1 in a Markush form were known before the filing of this application as stated above. The various antifungal agents shown in claim 1 are hence not considered to be a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

For the same reasons, claims 3 and 34 each also is not considered to be a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

<<With respect to subject matter for search>>

The compound of the formula (I) given in claim 1 and the compound of the formula (I-a) given in claim 3 include an extremely large number of compounds. Furthermore, Examples ranging widely are given. Consequently, a complete search could not be made without an excessive burden.

In this international search report, a prior-art document denying the novelty of the subject matters of claim 1 and claim 3 could be found. The search through prior-art documents was hence discontinued.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014063

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/404, 31/423, 31/443, 31/517, 31/498, 31/4365, 31/47,  
31/472, 31/4965, 31/505, 31/428, 31/433, 31/4355, 31/435,  
31/455, 31/44, A61K31/4436, 31/4439, 31/497, 31/506,  
31/4709, A61P31/10

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/404, 31/423, 31/443, 31/517, 31/498, 31/4365, 31/47,  
31/472, 31/4965, 31/505, 31/428, 31/433, 31/4355, 31/435,  
31/455, 31/44, A61K31/4436, 31/4439, 31/497, 31/506,  
31/4709, A61P31/10

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl <sup>7</sup> C07D209/08, 263/56, 405/12, 409/12, 239/48, 239/72, 241/44, 239/94, 495/04, 215/48, 215/38, 215/20, 215/12, 277/62, 217/02, 241/20, 239/42, 491, /048, 471/04, 213/82, 213/83, 401/12, 417/12, 409/14, 417/14, 401/14, A61K31/404, 31/423, 31/443, 31/517, 31/498, 31/4365, 31/47, 31/472, 31/4965, 31/505, 31/428, 31/433, 31/4355, 31/435, 31/455, 31/44,		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D209/08, 263/56, 405/12, 409/12, 239/48, 239/72, 241/44, 239/94, 495/04, 215/48, 215/38, 215/20, 215/12, 277/62, 217/02, 241/20, 239/42, 491, /048, 471/04, 213/82, 213/83, 401/12, 417/12, 409/14, 417/14, 401/14, A61K31/404, 31/423, 31/443, 31/517, 31/498, 31/4365, 31/47, 31/472, 31/4965, 31/505, 31/428, 31/433, 31/4355, 31/435, 31/455, 31/44,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-504336 A (ゼネラル・リミテッド) 2000.04.11 全文、特に特許請求の範囲及び実施例60を参照。	1-5, 16-21, 36, 37, 39
A	& WO 97/28128B A1 & AU 9716083 A1 & EP 880501 A1 & US 6313127 B1	6-15, 22-33
X	WO 02/022583 A2 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 2002.03.21 化合物番号9を参照。	3-5, 16-22 1, 2, 6-15, 23-37, 39
A	& JP 2004-518629 A & AU 2002011233 A & BR 2001014122 A & EP 1322614 A2 & ZA 2003000643 A & US 2004/044040 A1	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 07.12.2004		国際調査報告の発送日 28.12.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2003-506466 A (アベンティス クロップサイエンス ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2003. 02. 18 表Aを参照。 & WO 01/11966 A1 & BR 2000013367 A & EP 1204322 A1 & US 6630495 B1	3-6, 16-22 1, 2, 7-15, 23-37, 29
X A	JP 7-25853 A (石原産業株式会社) 1995. 01. 27 表1を参照。 (ファミリーなし)	3-5, 16-22 1, 2, 6-15, 23-37, 39
X A	JP 61-148178 A (吉富製薬株式会社) 1986. 07. 05 全文、特に実施例1 2を参照。 & EP 183191 A1 & WO 86/03203 A1 & US 4720493 A	3-5, 16-21, 36 1, 2, 6-15, 22-35, 37, 39
X A	JP 3-161470 A (日清製粉株式会社) 1991. 07. 11 全文、特に実施例3 2を参照。 (ファミリーなし)	3, 16-22, 36 1, 2, 4-15, 23-25, 37, 39
X A	WO 02/083645 A1 (GLAXOSMITHKLINE S. P. A.) 2002. 10. 24 全文、特に実施例5, 5 1, 5 3, 5 7, 5 9及び6 2を参照。 & JP 2004-529145 A & EP 1377555 A1 & US 2004/152730 A1	3, 4, 16-22, 36 10-12, 29, 30
X A	WO 03/045385 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2003. 06. 05 全文、特に化合物7 0を参照。 & US 6596718 B1 & EP 1450796 A1	3, 4, 16-22, 36 10, 11, 15, 29, 33
X A	JP 59-206353 A (カセラ・アクチェンゲゼルシャフト) 1984. 11. 22 全文、特に例1 5及び1 7を参照。 & DE 3316187 A1 & EP 124067 A1	3-5, 16-22, 36 1, 2, 6-15, 23-35, 37, 39
X A	OKAWA, Tomohiro et al., Pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives. Synthesis via the intermolecular aza-Wittig reaction/hetero cyclization and the crystal structure, Synthesis, 1998, No. 1 0, p. 1467-1475 化合物2 e 参照。	3-5, 16-22 1, 2, 6-15, 23-37, 39
X	JP 1-246264 A (イーライ・リリー・アント・カンパニー) 1989. 10. 02 実施例2 4, 6 0及び6 8の化合物を参照。 & US 5296484 A & AU 8928748 A1 & ZA 8900624 A & DK 8900364 A & FI 8900422 A & CN 1034924 A & BR 8900355 A & HU 49789 A2	34, 35
X	JP 54-2325 A (三共株式会社) 1979. 01. 09 化合物2, 5 及び8を参照。 (ファミリーなし)	34, 35

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 10-505600 A (サ、ウェルカム、ファンデーション、リミテッド) 1998. 06. 02 特許請求の範囲及び実施例 1 8 を参照。 & WO 96/09294 A1 & AU 9534824 A1 & ZA 9507853 A & EP 782570 A1	34, 36
X	JP 3-66689 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 1991. 03. 22 特許請求の範囲及び実施例 5 9 を参照。 & EP 414386 A1 & US 5034393 A & CA 2021925 A & AU 9059826 A1 & BR 9003634 A & US 5350749 A	34

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 38, 40 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲38及び40に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。  
特別ページを参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## &lt;&lt;第 I I I 欄の続き&gt;&gt;

式 (I)、式 (I-a) 及び式 (I-b) の化合物は本願出願前にすでに公知であり (この国際調査報告における「C. 関連すると認められる文献」の欄を参照。)、また、式 (I) の化合物を抗真菌剤に適用することも本願出願前にすでに公知である (JP 2000-50433 6 A、等を参照。)。してみると、本願は、下記 i ~ i i i の発明群が存在する。

発明群 i : 請求の範囲 1-2 (発明の特別な技術的特徴は、式 (I) の化合物を抗真菌剤に適用することにある。)

発明群 i i : 請求の範囲 3-33、並びに、請求の範囲 3 を引用する請求の範囲 36, 37 及び 39 (発明の特別な技術的特徴は、式 (I-a) の化合物にある。)

発明群 i i i : 請求の範囲 34、35、並びに、請求の範囲 34 を引用する請求の範囲 36, 37 及び 39 (発明の特別な技術的特徴は、式 (I-b) の化合物にある。)

さらに、請求の範囲 1 にマーカッシュ形式で記載された各種の抗真菌剤は、上記で述べたとおり、本願出願前に公知であることから、請求の範囲 1 に記載された各種抗真菌剤は、互いに、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

請求の範囲 3 及び請求の範囲 34 のそれぞれについても、上記と同様の理由により、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

## &lt;&lt;調査の対象について&gt;&gt;

請求の範囲 1 に記載の式 (I) の化合物、及び、請求の範囲 3 に記載の式 (I-a) の化合物は、非常に多数の化合物を包含しており、また、実施例も多岐にわたって記載されているため、過度の負担無く、完全な調査を行うことはできなかった。

この国際調査報告では、請求の範囲 1 及び請求の範囲 3 に記載された発明について、新規性を否定する先行技術文献を発見することができたので、先行技術文献の調査を途中で終了した。

## &lt;&lt;国際特許分類 (IPC) の続き&gt;&gt;

## A. 発明の属する分野の分類

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/4436, 31/4439, 31/497, 31/506, 31/4709, A61P31/10

## B. 調査を行った分野における調査を行った最小限資料

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/4436, 31/4439, 31/497, 31/506, 31/4709, A61P31/10